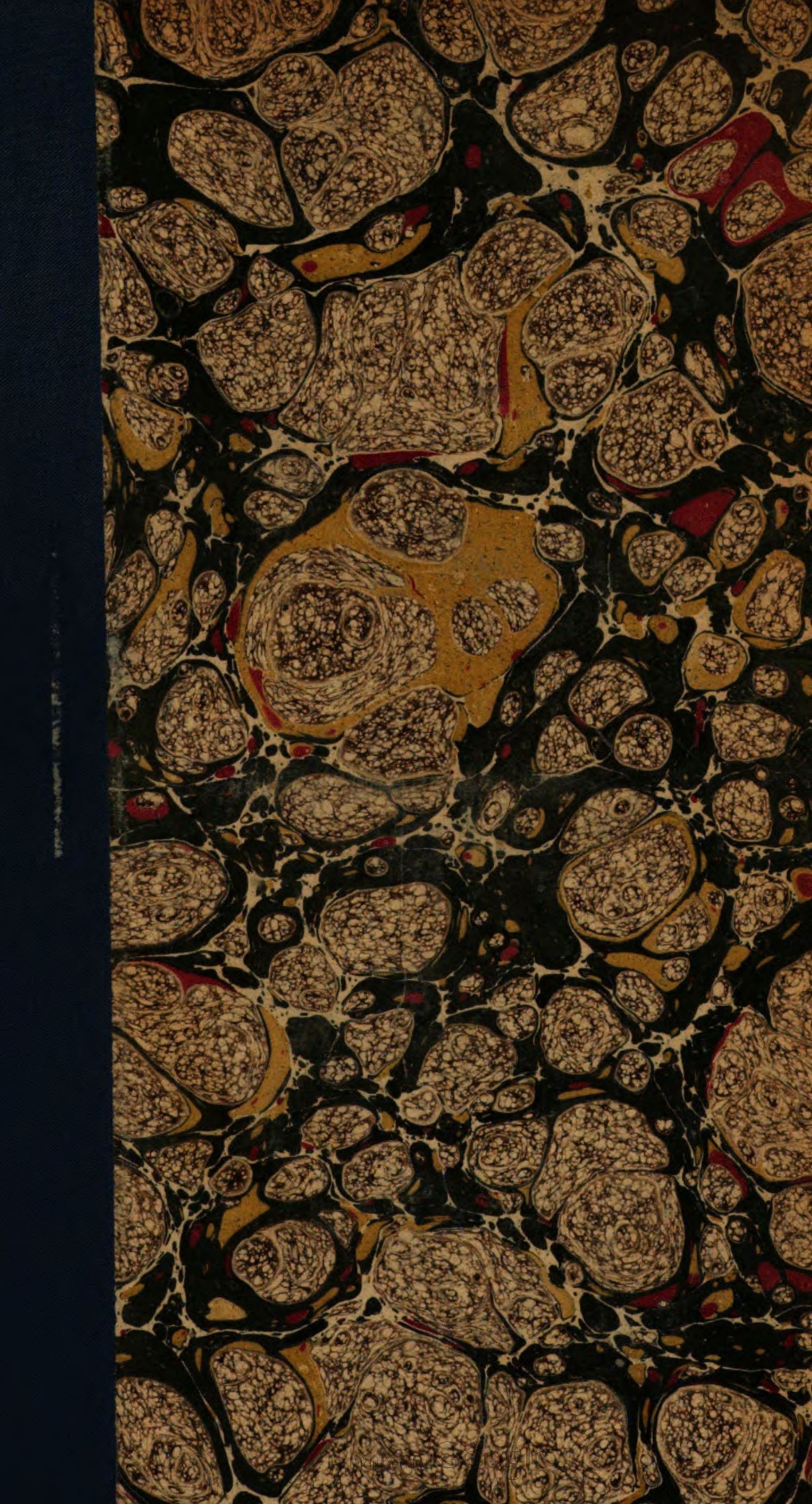



ANNEX
LIBRARY
B


ANNEX
LIBRARY
B





ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN BERLIN, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG BADEN-BADEN

PROF. DER PHARMAKOLOGIE STRASSBURG I. E.

SIEBENUNDFÜNFZIGSTER BAND.

MIT 8 ABBILDUNGEN UND 49 CURVEN IM TEXT UND 3 TAFELN.



LEIPZIG,

VERLAG VON F. C. W. VOGEL.

1907.

T

Inhalt des siebenundfünfzigsten Bandes.

Erstes und zweites Heft
(ausgegeben am 26. Juni 1907).

Seite

Drittes und viertes Heft

(ausgegeben am 29. August 1907).

Fünftes und sechstes Heft

(ausgegeben am 21. November 1907).

I.

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Greifswald (Direktor Prof. Dr. Minkowski).

Über den zeitlichen Ablauf der Acidosekörper-Ausscheidung beim Diabetes.

Von

Dr. Ed. Allard,
Oberarzt der Klinik.

(Mit 10 Kurven.)

Das rege Interesse, das man der Frage der Herkunft und Bildung der Acido sekörper entgegenbringt, wird am besten durch die große Zahl der Untersuchungen dokumentiert, die ihnen dauernd gewidmet werden. In den letzten Jahren ist es wesentlich die chemische Seite der Frage, deren Beantwortung angestrebt wird und bisher bereits zu dem Ergebnisse geführt hat, daß es Körper ganz bestimmter chemischer Konstitution sind, aus denen das Aceton entsteht, und daß die Leber imstande ist, die Umprägung dieser Körper zu Aceton vorzunehmen. (Baer u. Blum[1]); Embden, Salomon u. Schmidt[2]).

Die bisherigen Stoffwechseluntersuchungen am Menschen, speziell am diabetischen, haben im allgemeinen nur die Analyse der 24stündigen Urinmenge und die unter verschiedenen Bedingungen wechselnde Höhe der Acidosekörperausscheidung pro die berücksichtigt. Nur gelegentlich sind dahin zielende Untersuchungen für größere Perioden eines Tages, speziell für das Aceton, vorgenommen worden, zumeist an gesunden Individuen mit Inanitionsacetonurie (Hirsch-

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 55 u. 55.

2) Hofmeisters Beitr. Bd. 8.

feld[1]), Rosenfeld[2]) Waldvogel[3]) u. a.). Vielleicht sind die Schwankungen unserer Anschauungen über die Muttersubstanz der Acidosekörper in den letzten zehn Jahren zum Teil darauf zurückzuführen, daß die quantitative Bestimmung der Acidosekörper in der 24stündigen Urinmenge die einschlägigen Verhältnisse oft nicht in eindeutiger Weise erkennen läßt. Systematische Untersuchungen über den Verlauf der Acidosekörperausscheidung beim Diabetes innerhalb eines Tages liegen bisher nicht vor. Im Folgenden teile ich die Resultate einiger Versuche mit, die dieser Frage gewidmet sind und den Verlauf der Acidosekörperausscheidung beim Diabetes unter verschiedenen Bedingungen in zwei- bezw. dreistündigen Perioden illustrieren.

Zur Methodik sei bemerkt, daß das Aceton nach Messinger-Huppert, die β-Oxybuttersäure nach Magnus-Levy-Mohr, Ammoniak nach Moritz, N nach Kjeldahl bestimmt wurden. Die Zuckermenge wurde teils im Lohnstein-Saccharometer, teils durch Polarisation vor und nach der Vergährung ermittelt. Zur Bestimmung des Acetons wurden, wenn nötig, die oft geringen Urinmengen mit eiskaltem Wasser verdünnt und dann der Destillation unterworfen. Die Zahlen für das Aceton sind als β-Oxybuttersäure berechnet. Der größte Teil der Urinmengen wurde zur Bestimmung der β-Oxybuttersäure verwandt; Doppelbestimmungen der Säure habe ich naturgemäß nur hin und wieder machen können. Obgleich dieselben immer gut übereinstimmten, habe ich doch die Forderung nach möglichster Exaktheit durch Wiederholen der gleichen Versuchsanordnung wenigstens im ersten Falle befriedigen zu müssen geglaubt.

I. Bei den ersten Untersuchungen handelte es sich um einen schwer diabetischen Mann von 23 Jahren, der auch bei völlig kohlehydratfreier Diät reichliche Mengen Zucker und β-Oxybuttersäure ausschied. Er war während mehrerer Monate seines Aufenthaltes in der Klinik bei gutem Allgemeinbefinden und bekam auch bei längerer Eiweiß-Fett-Diät, die nur hin und wieder unterbrochen wurde, keine Magendarmstörungen. Bei seinem Eintritt extrem abgemagert, nahm er allmählich zu und blieb mit unwesentlichen Schwankungen bei einem Gewicht von 51—52 kg. Bei einer Zufuhr von 245 gr Eiweiß und 270 gr Fett (Kalorienzufuhr 57 pro kg) befand er sich in

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 28.
2) Centralbl. f. innere Med. 1895.
3) Die Acetonkörper. Stuttgart 1903.

N-Gleichgewicht. Diese Zufuhr wurde demnach den Tagen vor den Untersuchungen zu Grunde gelegt. An den Untersuchungstagen, die aus diesen Perioden konstanter Diät herausgegriffen sind, kam er in Klausur. Seine Nahrungsaufnahme geschah dreimal täglich zu gleichen Teilen. Zweistündlich wurde er zum Urinlassen veranlaßt, nachts zu diesem Zwecke geweckt. Zur Erzielung ausreichender Urinmengen bekam der Patient zweistündlich 500 ccm dünnen Teeaufguß, so daß die tägliche Wasseraufnahme, die gewöhnlich 3,5 l betrug, an diesen Tagen auf 6 l stieg. Den dadurch etwa hervorgerufenen Fehler (Steigerung der N-Ausfuhr etc.) suchte ich durch die gleiche Wasserverordnung an den Vortagen zu kompensieren.

Am 21. II. 05 nahm der Patient 800 gr Fleisch, 450 gr Eier, 100 gr Speck, 150 gr Butter in drei gleichen Teilen um 7 Uhr morgens, 1 Uhr mittags und 7 Uhr abends zu sich. Über die Ausscheidungsverhältnisse geben die Tabelle I und die Kurve I Auskunft:

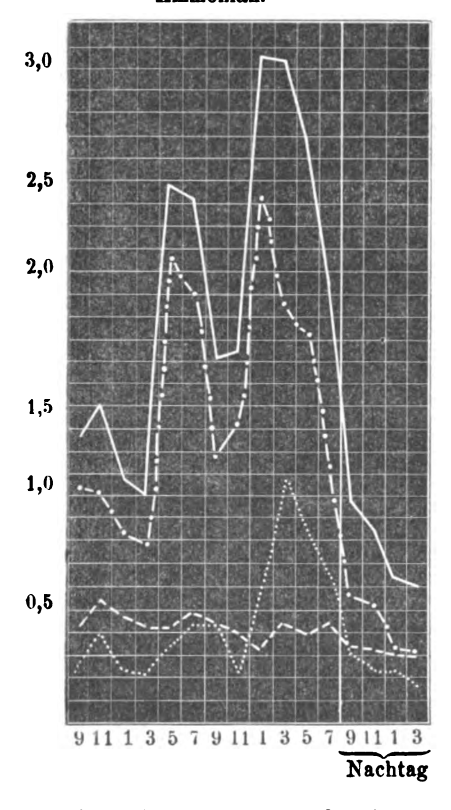
Betrachten wir den Ausscheidungsverlauf der Gesamtacidosekörper, so sehen wir im wesentlichen von morgens 7 Uhr ab einen allmählichen Abfall der Werte bis zum Nachmittag 3 Uhr. Diese Senkung der Kurve wird nur unterbrochen durch eine einmalige Erhöhung zwischen 9 und 11 Uhr morgens, die, wie ersichtlich auf dem einseitigen Ansteigen des Acetonwertes zu dieser Zeit beruht. Das Sinken der β-Oxybuttersäurezahlen wird durch keine solche Steigerung unterbrochen. In diesen Vormittagswerten haben wir es zu tun mit dem Abklingen des Einflusses der letzten Nahrungs-

Tabelle I.

Zeit 22. II.	Urinmenge	Spec. Gew.	N	Zucker	NH_3	β-Oxybuttersäure	Aceton	Gesamt-Acidosekörper
7—9	305 ccm	1032	2,587	15,25	0,4355	1,028	0,2487	1,2767
9—11	470 „	1030	3,132	14,40	0,5433	1,0140	0,4044	1,4184
11—1	485 „	1019	2,933	7,76	0,4780	0,8424	0,2532	1,0956
1—3	370 „	1018	2,626	4,25	0,4402	0,7977	0,2232	1,0209
3—5	275 „	1031	2,799	6,87	0,4370	2,0520	0,3456	2,3976
5—7	320 „	1029	3,118	6,68	0,4812	1,9100	0,4270	2,3370
7—9	260 „	1028	3,118	9,10	0,4397	1,1860	0,4304	1,6164
9—11	220 „	1030	2,879	6,60	0,3964	1,3220	0,3387	1,6607
11—1	200 „	1030	2,099	4,80	0,3111	2,3270	0,6241	2,9511
1—3	600 „	1016	2,755	9,0	0,4386	1,8650	1,0810	2,9460
3—5	695 „	1012	2,314	9,73	0,3898	1,7100	0,8580	2,5680
5—7	930 „	1008	2,5250	11,16	0,4427	1,2850	0,6451	1,9301
Summa	5130 ccm		32,945	105,60	5,2335	17,3391	5,8795	23,2185

Kurve I.

——— Gesamt-Acidosekörper.
-·-·-· β-Oxybuttersäure.
····· Aceton.
- - - - Ammoniak.



aufnahme am Tage vorher. Das Ansteigen des Acetons von 9—11 Uhr dürfte auf die Wirkung des um 7 Uhr zugeführten Eiweiß zu beziehen sein, wovon später die Rede sein wird. Von 3—5 nachmittags tritt plötzlich ein gewaltiger Anstieg der Gesamtacidosekörper ein, bedingt durch die β-Oxybuttersäure: Wirkung der Nahrungszufuhr um 7 Uhr. Ein darauffolgender abermaliger Abfall bis 9 Uhr abends, dessen niedrigster Wert jedoch von dem Werte zwischen 1 und 3 Uhr erheblich entfernt blieb, ist unter geringem Anstieg von 9—11 Uhr gefolgt von den höchsten Werten dieses Tages zwischen 11—1 und 1—3 nachts, worauf ein langsames Absinken bis zum folgenden Morgen beginnt, das nun nicht mehr unterbrochen wird. Die β-Oxybuttersäure erreicht während der Nacht die höchste

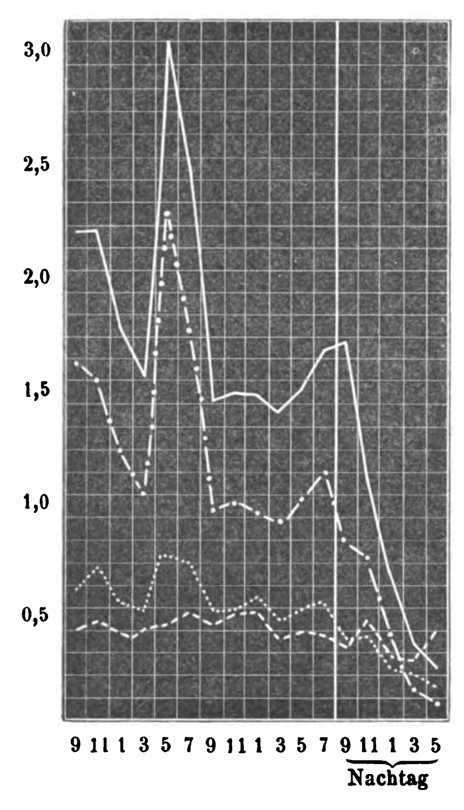
Zahl etwas früher (11—1), als das Aceton (1—3). In diesen nächtlichen hohen Werten haben wir die kombinierte Wirkung der Nahrungsaufnahme am Mittag und am Abend vor uns. Wie aus der Verfolgung der Kurve ersichtlich, reicht die Wirkung der letzten Zufuhr noch weit in den folgenden Tag, an dem der Patient nüchtern blieb, hinein.

Hiernach ließ sich schon erwarten, das der Verlauf der Acidosekörperausscheidung in der ersten Tageshälfte, das allmähliche Absinken bis zum Nachmittage, bevor sich die Wirkung der Morgenmahlzeit geltend machte, auch bei weiteren gleichen Versuchen sich ebenso gestalten, auch der steile Anstieg von 3—5 nachmittags sich in charakteristischer Weise geltend machen würde. Änderungen in der Morgenmahlzeit mußten also die Kurve der ersten Tageshälfte in eindeutiger Weise beeinflussen. Der nächtliche Teil der Kurve, in dem die Wirkung der Mittags- und Abendmahlzeit zusammentrifft, konnte dagegen sowohl durch Änderung der einen, als auch der anderen, in seiner Gestalt bestimmt werden. Die folgende Tabelle und Kurve gibt die Ausscheidungsverhältnisse eines Tages wieder, an dem der Patient die gleichen Mahlzeiten, wie oben, bekam, nur nahm er am Morgen und Abend infolge Appetitlosigkeit nur die Hälfte des Fleisches und dazu abends eine geringere, nicht näher zu bestimmende Menge Butter. (Tab. u. Kurve II.)

Tabelle II.

Zeit 20. III.	Urinmenge	Spec. Gew.	N	Zucker	NH_3	β-Oxybuttersäure	Aceton	Gesamt-Acidosekörper
7—9	220	1030	1,529	5,20	0,4003	1,5980	0,5992	2,1972
9—11	325	1028	1,788	6,50	0,4420	1,5160	0,6784	2,1944
11—1	380	1022	1,5320	5,13	0,3812	1,2050	0,5218	1,7268
1—3	200	1019	1,327	2,85	0,3876	1,0390	0,4849	1,5239
3—5	240	1021	1,461	3,45	0,4233	2,2630	0,7302	2,9932
5—7	355	1015	1,6000	3,16	0,4797	1,7220	0,7065	2,4285
7—9	225	1022	1,638	3,90	0,4284	0,9328	0,4826	1,4154
9—11	610	1005	1,913	6,10	0,4666	0,9610	0,4991	1,4601
11—1	570	1010	1,811	8,55	0,4893	0,9139	0,5417	1,4556
1—3	580	1010	1,510	8,70	0,3746	0,8976	0,4666	1,3642
3—5	620	1009	1,519	8,18	0,4005	0,9854	0,4945	1,4799
5—7	405	1015	1,531	10,13	0,3890	1,1070	0.5211	1,6281
Summa	4730		19,159	71,85	5,0625	15,1407	6,7266	21,8673
21. III.								
7—9	275	1014	1,379	5,40	0,3136	0,8141	0,3537	1,1678
19—11	640	—	1,281	5,44	0,4514	0,7218	0,3595	1,0813
1—1	340	1008	1,038	3,40	0,3005	0,3945	0,2476	0,6421
1—3	775	1003	0,9763	5,04	0,2634	0,1606	0,1989	0,3595
3—5	330	1004	1,002	2,64	0,3085	0,0985	0,1556	0,2541

Kurve II.



Wir finden hier also zunächst den gleichen Verlauf, wie am ersten Versuchstage, bis 9 Uhr abends, aber dann folgt eine fast gleichmäßige Ausscheidung während der Nacht mit leichter Steigung in den ersten Morgenstunden. Da der Patient am Nachtage vorläufig nüchtern blieb, ist wiederum der weitreichende Einfluß der letzten Zufuhr auf die Ausscheidung des folgenden Vormittags, sowie der charakteristische Verlauf der Ausscheidungskurve in der ersten Tageshälfte ersichtlich.

Über das Verhältnis der Höhe des Acetons zur β-Oxybuttersäure, über die Ammoniakausscheidung u. s. w. wird später die Rede sein.

Einfachere und eindeutigere Verhältnisse ließen sich erwarten bei nur einmaliger täglicher Nahrungsaufnahme, deren Wirkung ganz besonders prägnant im Vergleich mit der Ausscheidung der Acidosekörper an einem reinen Hungertage zum

Ausdruck kommen mußte. Die Bedeutung eines Hungertages in der diätetischen Behandlung des Diabetes für die Beeinflussung der Zuckerausscheidung ist besonders von Naunyn[1]) betont, und der „Hungertag" ist von ihm als wesentlicher Faktor in die Therapie eingeführt worden. Quantitative Angaben über die Einwirkung eines solchen Tages auf die Acetonmenge, und zwar eine vermindernde Wirkung, finden sich schon bei Wolpe[2]); Rosenfeld[3]) sah an einem Hungertage die Acetonausscheidung von 7,5 gr auf 2 gr absinken. Auch Meyer[4]) beobachtete die Verminderung des Acetons und der Acetessigsäure im Hunger beim Diabetes. Naunyn bezeichnet es als eine gewöhnliche Erscheinung, daß man an einem Hungertage die Acetessigsäure verschwinden sehe, die β-Oxybuttersäure und das Aceton jedoch unverändert bleiben. Angaben über das quantitative Verhalten der β-Oxybuttersäure finden sich nicht. Mit Recht macht aber Naunyn erst jüngst wieder darauf aufmerksam, daß für die Größe der Aceton- und Acetessigsäureausscheidung wohl überall die β-Oxybuttersäure als Muttersubstanz entscheidend sei und daß die Acetonbestimmungen ohne gleichzeitige Bestimmung der β-Oxybuttersäure viel an Wert verlieren.

Meine an dem gleichen Patienten in der angegebenen Weise an einem Hungertage ausgeführten Untersuchungen ergaben nun nicht allein einen ganz gewaltigen Einfluß der Nahrungsentziehung

Tabelle III.

Zeit 23. II.	Harnmenge	Spec. Gew.	N	Zucker	NH_3	β-Oxybuttersäure	Aceton	Gesamt-Acidosekörper
7—9	475	1011	1,676	7,12	0,3472	0,5736	0,3063	0,8799
9—11	560	1010	1,568	6,55	0,3332	0,5109	0,2485	0,7594
11—1	430	1008	1,481	4,70	0,3144	0,3388	0,2177	0,5565
1—3	640	1003	1,433	2,88	0,3097	0,3184	0,1775	0,4959
3—5	375	—	1,154	0,94	0,3059	0,1999	0,1430	0,3429
5—7	345	1005	1,091	0,69	0,2668	0,2289	0,1388	0,3677
7—9	450	1002	0,945	2,25	0,2447	0,1679	0,1217	0,2896
9—11	540	1002	1,088	2,43	0,2570	0,1344	0,0936	0,2280
11—1	440	1003	1,047	0,75	0,2107	0,1551	0,0885	0,2436
1—3	310	1002	0,7031	0,15	0,1502	0,1606	0,0688	0,2294
3—5	420	1002	0,8818	0,34	0,1963	—	0,1136	—
5—7	410	1004	0.9298	1,84	0,2161	0,1610	0,1052	0,2662
Summa	5395		14,0177	30,64	3,1522	2,9495	1,8232	4,7727

1) Der Diabetes melitus. 2. Aufl. 1906.

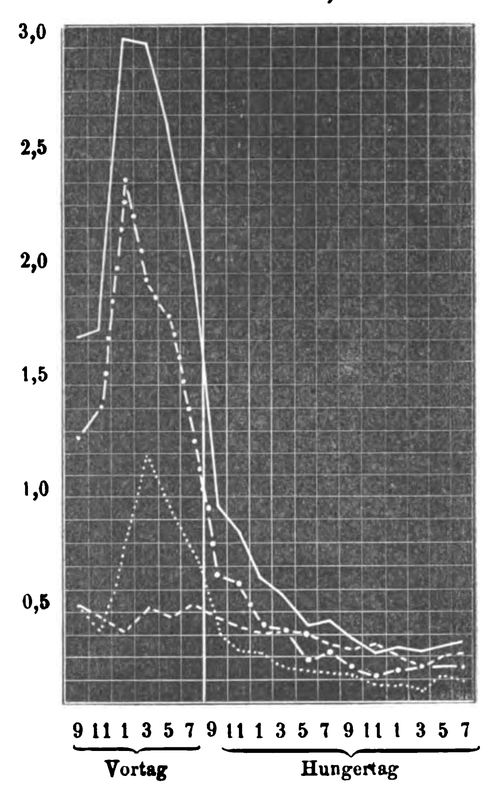
2) Arch. f. experiment. Pathol. Bd. 21. 1886.

3) Centralbl. f. inn. Med. 1895.

4) Diss. inaug. Straßburg 1895.



Kurve III.[1])



auf die Ausscheidung der Acidosekörper, sondern auch einen ganz charakteristischen Verlauf der Ausscheidungskurven. (1. Tab. u. Kurve III.)

Wir sehen an dem Hungertage einen ganz gleichmäßigen Abfall der Gesamtacidosekörper, an dem die β-Oxybuttersäure und das Aceton beide beteiligt sind. Es sei noch besonders hervorgehoben, daß auch an diesem Tage die Wasseraufnahme der des Vortages (6 l) entsprach; wie aus dieser und den anderen Tabellen hervorgeht, besteht ein Parallelismus zwischen der Harnmenge und der Ausscheidungsgröße der bestimmten Bestandteile nicht. Der niedrigste Wert wird in den Abendstunden 9—11 Uhr erreicht, worauf eine geringe Tendenz zum Anstieg bis zum folgenden Morgen zu bemerken ist.

Anm. In der Kurve ist die Hälfte des Vortages (s. Tab. I) mitaufgezeichnet um den allmählichen Ablauf deutlicher zu machen.

Die Wiederholung der gleichen Versuchsanordnung ergab die gleichen Resultate, nur ist der Anstieg in der zweiten Hälfte der Nacht bis zum folgenden Morgen stärker. (s. Tab. u. Kurve IV.)

Auch hier habe ich den Ablauf der Acidosekörperausscheidung von der letzten Nahrungsaufnahme am Abend vorher mitaufgeführt. Am Vormittage nach dem Hungertage blieb der Patient noch bis 1 Uhr mittags nüchtern, und wir sehen (Tab. IV [1]), wie an diesem zweiten Hungertage das Anschwellen der Werte für die β-Oxybuttersäure, das bereits während der Nacht hervortritt, noch deutlicher wird. Es macht sich eben jetzt die Inanition stärker bemerklich

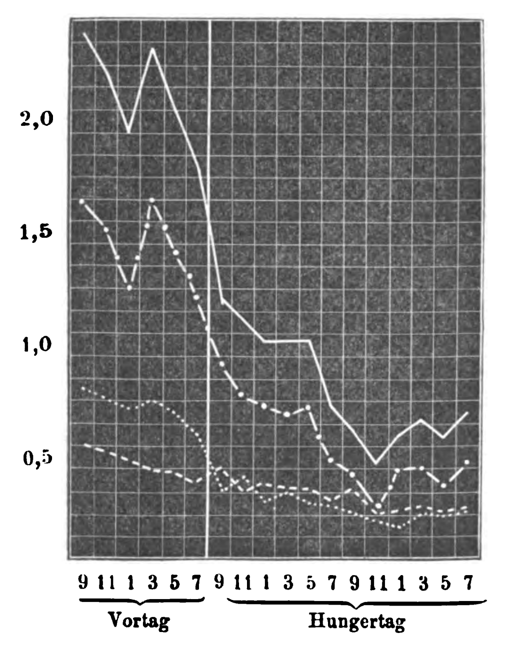
Dieses Ergebnis des Verlaufs der Acidosekörperausscheidung am Hungertage ließ charakteristische Ausschläge nach einmaliger Nahrungszufuhr erwarten. Demnach bekam der Patient an einem

Tabelle IV.

Zeit 6. IV.	Urinmenge	Spez. Gew.	N	Zucker	NH_3	β-Oxybuttersäure	Aceton	Gesamtacidosekörper	Diät.
abends									
7—9	410	1030	3,455	11,27	0,5035	1,5980	0,7565	2,3545	270 gr Fleisch
9—11	445	1028	3,296	11,57	0,4765	1,4670	0,7006	2,1676	150 gr Eier
11—1	535	1018	2,831	9,09	0,4533	1,2190	0,6828	1,9018	33 gr Speck
1—3	585	1015	2,269	6,61	0,4078	1,581	0,6979	2,2789	50 gr Butter
3—5	710	1013	1,888	7,20	0,3922	1,378	0,6549	2,0329	
5—7	510	1014	1,999	6,27	0,3597	1,184	0,5571	1,7411	
7. IV.									
7—9	190	1022	1,743	4,65	0,3977	0,8869	0,3024	1,1893	Hunger
9—11	560	1009	1,529	3,81	0,3046	0,7152	0,3670	1,0822	
11—1	240	1010	1,423	1,80	0,3390	0,6929	0,2840	0,9769	
1—3	550	1006	1,355	0,99	0,3319	0,6537	0,3185	0,9722	
3—5	425	1004	1,220	0,98	0,3287	0,6877	0,2786	0,9663	
5—7	515	—	1,030	0,62	0,2757	0,4555	0,2303	0,6858	
7—9	660	1003	1,109	0,54	0,3084	0,3761	0,2036	0,5797	
9—11	350	1003	0,8379	0,28	0,2202	0,2322	0,1991	0,4313	
11—1	390	1003	0,8463	0,35	0,2354	0,4023	0,1623	0,5646	
1—3	410	1003	0,8208	0,61	0,2401	0,4136	0,1991	0,6127	
3—5	450	1003	0,8189	0,66	0,2142	0,3421	0,2044	0,5485	
5—7	415	1005	0,8656	1,12	0,2469	0,4301	0,2317	0,6618	
Summa	5155	—	13,5985	16,41	3,4431	6,2833	2,9810	9,2643	
8. IV.									
7—9	285	1006	1,025	1,71	0,3076	0,6448	0,2727	0,9175	
9—11	325	1005	0,8326	1,24	0,2624	0,5722	0,2333	0,8055	
11—1	515	1004	0,9588	1,39	0,2889	0,8308	0,3161	1,1469	
1—3	170	1020	1,021	2,70	0,3824	0,8023	0,3276	1,1299	

1) In der Kurve IV ist dieser Nachtag nicht verzeichnet.

Kurve IV.



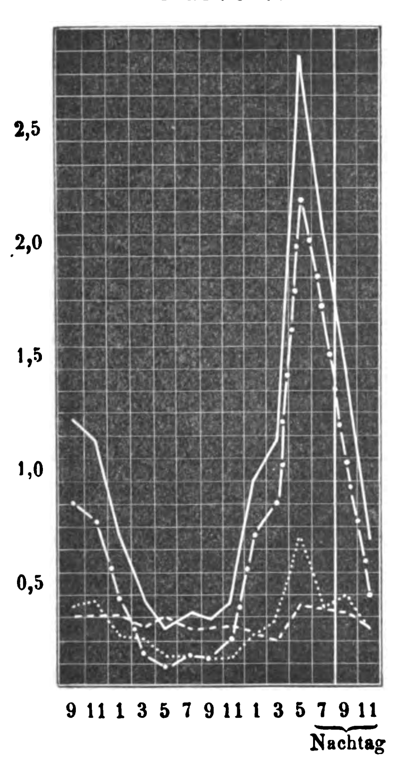
weiteren Hungertage abends um 6 Uhr 200 gr Butter, die er ohne Mühe zu essen imstande war. Die Beeinflussung der Acetonkörperausscheidung ersieht man aus der folgenden Tabelle und Kurve V:

Tabelle V.

Zeit 21. III.	Urin-menge	Spec. Gew.	N	Zucker	N H 3	β Oxy-butter-säure	Ace-ton	Gesamt-Acidose-körper	Diät
7—9	275	1014	1,379	5,40	0,3136	0,8141	0,3537	1,1678	
9—11	640	—	1,281	5,44	0,3014	0,7218	0,3595	1,0813	
11—1	340	1008	1,038	3,40	0,3005	0,3945	0,2476	0,6421	
1—3	775	1003	0,9763	5,04	0,2634	0,1606	0,1989	0,3595	
3—5	330	1004	1,002	2,64	0,3085	0,0985	0,1556	0,2541	
5—7	455	1004	0,8662	2,05	0,2668	0,1509	0,1578	0,3087	6 Uhr 200 gr Butter
7—9	170	1007	0,7391	1,50	0,2602	0.1430	0,1477	0,2907	
9—11	140	1007	0,6551	2,10	0,2652	0,2114	0,1488	0,3602	
11—1	205	1005	0,6604	2,55	0,2193	0,6716	0,2289	0,9005	
1—3	560	1002	0,6193	4,37	0,2046	0,8127	0,2846	1,0973	
3—5	730	1003	0,6378	8,00	0,3536	2,159	0,6378	2,7968	
5—7	535	1007	0,9063	6,65	0.3456	1,663	0,3442	2,0072	
Summa	5155		11,1137	49,17	3,5527	8,0011	3,2661	11,2672	
22. III.									
7—9	290	1012	0,8403	5,07	0,3204	0,9800	0,4083	1,3883	
9—11	390	1006	0,7861	6,12	0,2718	0.4042	0,2840	0.6882	



Kurve V.



Es findet sich bereits in der 4.—5. Stunde nach der Aufnahme — 9—11 Uhr — ein geringer Anstieg, in den folgenden Stunden ein stärkerer, bis schließlich in der 10.—11. Stunde (3—5 morgens) in steilem Gipfel die Höhe erreicht ist. Es folgt dann ein ziemlich steiler Abfall, der am folgenden Vormittag um 11 Uhr noch nicht ganz beendet ist.

Die gleichen Ergebnisse lieferte ein Kontrollversuch mit einmaliger großer Fettzufuhr (200 gr Butter), die um 1 Uhr mittags gegeben wurde: (s. Tab. u. Kurve VI).

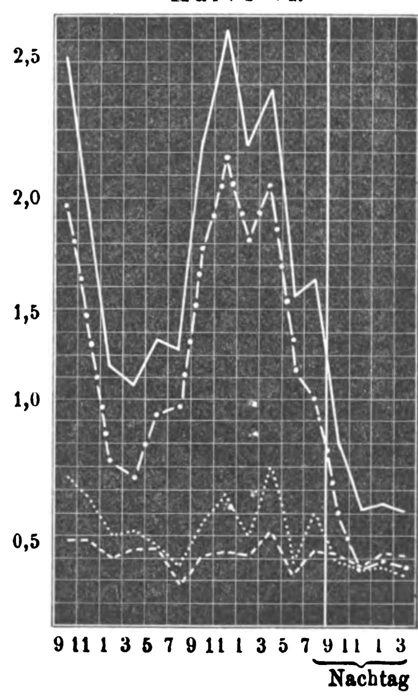
Der steigende Einfluß macht sich schon in der 3.—4. Stunde erheblicher bemerkbar, der Gipfel der Kurve liegt ebenfalls in der 10.—11. Stunde nach der Aufnahme, jedoch erfolgt der Abfall weniger steil; derselbe ist am folgenden Vormittag um 9 Uhr, also 20 Stunden nach der Einfuhr vollendet.

In beiden Versuchen tritt also der Einfluß der Fettzufuhr auf die Acidosekörperausscheidung in eklatanter Weise hervor.

Tabelle VI.

Zeit 11. IV.	Urin-menge	Spez. Gew.	N	Zucker	N H_3	β-Oxy-butter-säure	Aceton	Gesamt-acidose-körper	Diät.
7—9	410	1018	1,734	7,30	0,3973	1,869	0,6506	2,5196	
9—10	690	1009	1,738	5,73	0,3987	1,2483	0,5886	1,8286	
11—1	435	1010	1,443	4,35	0,3217	0,7575	0,4042	1,1617	1 Uhr
1—3	160	1014	1,121	2,85	0,3442	0,6716	0,4161	1,0877	200 gr Butter
3—5	280	1011	1,188	1,20	0,3467	0,9328	0,3516	1,2844	
5—7	220	—	0,6088	1,26	0,1810	0,9701	0,2642	1,2343	
7—9	530	1003	0,9274	2,38	0,3018	1,6920	0,4522	2,1442	
9—11	560	1004	1,081	2,80	0,3319	2,074	0,5786	2,6526	
11—1	180	1013	0,7432	1,65	0,3136	1,710	0,4099	2,1199	
1—3	645	1006	1,110	1,65	0,4277	1,961	0,7069	2,3887	
3—5	250	1009	0,5964	3,0	0,2396	1,139	0,3381	1,4771	
5—7	545	1007	0,8545	6,46	0,3521	1,016	0,5140	1,5300	
Summa	4905	—	13,0453	40,11	3,9561	16,0313	5,6750	21,7063	
12. IV.									
7—9	285	1010	0,7727	3,90	0,3212	0,4975	0,3016	0,7991	Nüchtern bis
9—11	500	1003	0,7280	4,25	0,2847	0,2626	0,2592	0,5218	1 Uhr
11—1	320	1007	0,8061	2,88	0,3209	0,2852	0,2663	0,5515	
1—3	120	1021	0,8692	4,20	0,3136	0,2799	0,2310	0,5109	

Kurve VI.

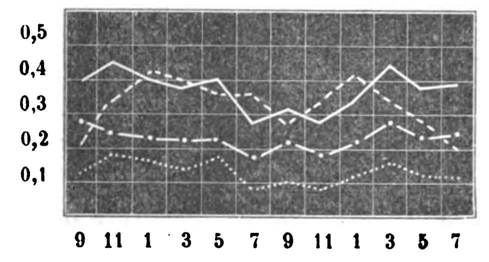


Der Einfluß reiner Eiweißzufuhr auf die Hungerkurve wurde durch Verabreichung größerer Mengen Nutrose (3 mal 100 gr.) untersucht. Die erhaltenen Resultate geben die Tabelle und Kurve VII.

Tabelle VII.

Zeit 24. II.	Urinmenge	Spez. Gew.	N	Zucker	NH_3	β-Oxybuttersäure	Aceton	Gesamtacidosekörper	Diät.
7—9	205	1011	0,8266	3,17	0,2161	0,2732	0,1365	0,4097	
9—11	300	1016	1,4650	8,70	0,3417	0,2674	0,1935	0,4609	9 Uhr 100 gr Nutrose
11—1	300	1026	2,247	15,0	0,4233	0,2488	0,1748	0,4236	
1—3	230	1021	2,070	5,7	0,4028	0,2301	0,1581	0,3882	
3—5	180	1025	2,255	5,7	0,3646	0,2425	0,1722	0,4147	3 Uhr 100 gr Nutrose
5—7	240	1026	2,554	9,0	0,3621	0,1865	0,0957	0,2822	
7—9	150	1027	2,120	5,1	0,2729	0,2177	0,1020	0,3197	
9—11	240	1026	2,411	7,2	0,3417	0,1865	0,0957	0,2822	9 Uhr 100 gr Nutrose
11—1	350	1027	3,616	14,17	0,4254	0,2250	0,1286	0,3536	
1—3	300	1030	3,200	8,40	0,3570	0,2799	0,1633	0,4432	
3—5	230	1025	2,461	7,20	0,2805	0,2425	0,1331	0,3756	
5—7	345	1014	2,337	6,21	0,2052	0,2646	0,1292	0,3938	
Summa	3070	—	27,5626	95,55	3,9933	2,8649	1,6827	4,5476	

Kurve VII.



Die Untersuchung wurde am Tage nach dem in Tabelle III wiedergebenen reinen Hungertage vorgenommen. Wie bereits erwähnt wurde, liegen die betreffenden Werte am zweiten Hungertage im allgemeinen etwas höher, als die niedrigsten Werte des ersten, so auch hier. Eine Steigerung der Ausscheidung der Acidosekörper wird durch die Nutrose nicht bewirkt; es ist vielmehr anzunehmen, daß ohne die Nutrose die Ausscheidung wesentlich höher gewesen sein würde. (s. später.)

Weitere Untersuchungen konnte ich an diesem Patienten nicht mehr anstellen, und erst sehr viel später gelang die gleiche Ver-

suchsanordnung bei zwei anderen schwer diabetischen, allerdings unter weniger günstigen äußeren Bedingungen.

II. Junger Mann von 26 Jahren, der Ende Januar 1906 in hochgradig abgemagertem Zustande in die Klinik aufgenommen wurde. Die ersten Erscheinungen des Diabetes hatte er Ende August 1905 bemerkt. Wie sich herausstellte, handelte es sich um einen exquisiten Fall von Kohlehydratmißbrauch. Ich ließ den Patienten einige Tage nach seiner Aufnahme nach Belieben essen, was er sich forderte. Es stellte sich an einem Tage folgende Speisenordnung heraus:

200 gr Fleisch; 120 gr Eier; 50 gr Schinken; 300 gr Kartoffeln; 960 gr Brot; 55 gr Butter; 7 l Milch.

Seine Flüssigkeitsaufnahme betrug 24,5 l. An diesem Tage schied er aus:

Harnmenge 18 000 ccm
Zucker 920 gr
β-Oxybuttersäure 55 gr.

Nach einigen Tagen strenger Diät mit Zufuhr von Natr. bicarb. schied er am 30. 1. 06 aus:

Zucker 98,0 gr; β-Oxybuttersäure 17,0 gr.

Der folgende Tag war ein Hungertag, an dem der Patient dreistündlich Urin ließ und in den gleichen Zwischenräumen 500 ccm Wasser trank.

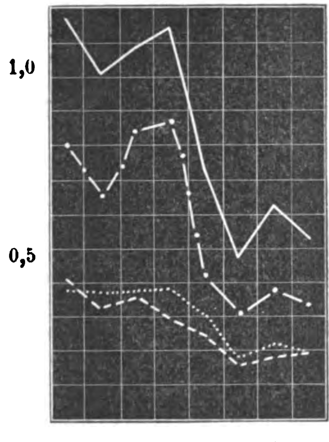
Tabelle VIII.

Zeit 31. I.	Urinmenge	Spec. Gew.	N	Zucker	NH_3	β-Oxybuttersäure	Aceton	Gesamt-Acidosekörper	Diät
7—10	495	1022	2,557	13,21	0,4207	0,7902	0,3913	1,1815	Hunger
10—1	600	1016	2,377	8,64	0,3417	0,6634	0,3745	1,0379	
1—4	635	1011	2,231	4.69	0,3724	0,8337	0 3787	1,2124	
4—7	565	1007	1,890	2,03	0,3121	0.8822	0,3840	1,2662	
7—10	530	1006	1,647	0.85	0,2748	0,4219	0,3180	0,7399	
10—1	495	1005	1,351	0.25	0,1599	0,3037	0,1837	0,4874	
1—4	495	1007	1,359	0,84	0,1809	0,3941	0,2249	0,6190	
4—7	380	1008	1,356	2,28	0,2003	0,3545	0,1911	0,5456	
Summa	4195	—	14,768	32,79	2,2630	4,6437	2,4502	7,0939	

Auch hier sehen wir in den Vormittagsstunden ein Fallen der Acidosekörper, dem aber am Nachmittage zunächst ein Anstieg folgt, ein Verhalten, das von den oben mitgeteilten Resultaten erheblich abweicht. Die Erklärung haben wir wahrscheinlich zu



Kurve VIII.



suchen in einer Nachwirkung der Alkalizufuhr (Stadelmann [1])), die in den Vortagen nicht umgangen werden konnte. Erst von 7 Uhr abends ab erfolgt dann ein starker Abfall mit geringer Steigerung in der zweiten Hälfte der Nacht. Die so erhaltene Kurve ist nicht direkt mit den früheren vergleichbar, da es sich hier um Dreistundenwerte handelt.

Zu weiteren Untersuchungen in dieser Richtung war der Patient nicht mehr brauchbar, da sich unter weiterer strenger Diät seine Acidose bis auf geringe Mengen β-Oxybuttersäure (1 gr und weniger pro die) verlor.

III. Junges Mädchen von 24 Jahren, im Frühjahr 1906 unter den ersten Erscheinungen des Diabetes erkrankt. Im Sommer war sie zu kurzer Beobachtung vorübergehend in der Klinik. Damals erschien der Diabetes ganz leicht: die Zuckerauscheidung schwand bei mäßig strenger Diät, Acidose war nicht nachweisbar. Am 13. 9. 06 trat sie wieder in die Klinik ein. In den letzten Wochen hatte sie außerhalb dauernd strenge Diät gehalten. Bei ihrer Aufnahme hatte sie hochgradige Acidose.

Am Tage vor dem alsbald verordneten Hungertage — die Nahrungsaufnahme war sehr inkonstant, da die Patientin unter starkem Widerwillen gegen Fleisch und Fett zu leiden hatte — schied sie in der 24stündigen Harnmenge aus:

88 gr Zucker; 44,3 gr β-Oxybuttersäure; 7,1 gr Aceton.

---

1) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 37.

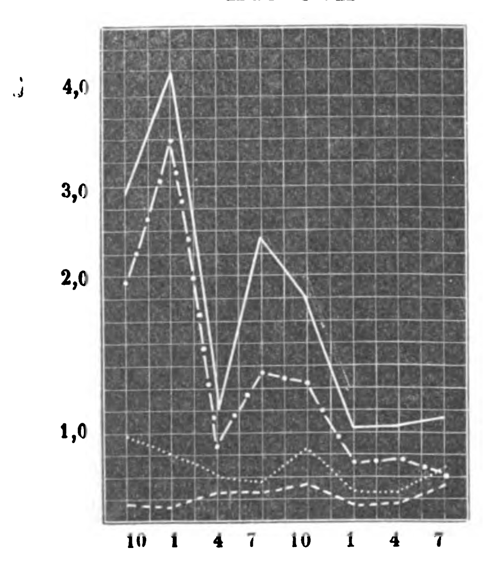
An dem Hungertage (Tab. u. Kurve IX.) bekam sie abends um 7 Uhr 100 Fleisch. Ich lasse gleich auch die Tabelle X eines späteren Hungertages folgen, an dem die Patientin nachmittags 4 Uhr 200 gr Kartoffeln aß. Einen reinen Hungertag konnte ich aus äußeren Gründen bei der Patientin nicht durchführen. Auch diese Patientin stand unter Alkaliwirkung.

Tabelle IX.

Zeit 24. IX.	Urin-menge	Spec. Gew.	N	Zucker	NH_3	β-Oxy-buttersäure	Aceton	Gesamt-Acidose-körper	Diät.
7—10	204	1034	1,793	5,92	0,1803	2,167	0,7949	2,9619	
10—1	117	1034	1,233	2,56	0,1685	3,410	0,6085	4,0185	
1—4	65	1026	0,9462	1,10	0,2601	0,6866	0,4079	1,0945	
4—7	95	1025	1,055	0,50	0,2652	1,344	0,3815	1,7255	
7—10	130	1026	1,563	0,78	0,3434	1,324	0,6754	1,9994	100 gr Fleisch
10—1	60 }*	1029	0,809	1,14	0,1724	0,591	0,2552	0.8462	Um 10 Uhr
1—4	60 }	—	0,809	1,14	0,1724	0,591	0,2552	0,8462	10 gr Natr. bic.
4—7	130	1027	1,563	2,42	0,3467	0,4372	0,4646	0,9018	
Summa	861		9,7712	15,56	1,9090	10,5508	3,8432	14,3940	

*) Die Urinmengen von 10—1 und 1—4 wurden zusammen analysiert.

Kurve IX.

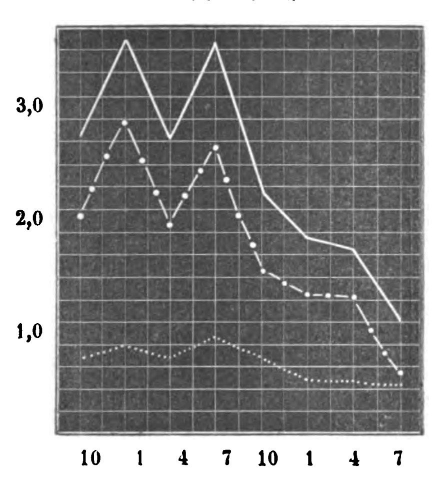


Trotz der verschiedenen Mengen der Acidosekörper ist der Verlauf der Ausscheidung an den beiden Tagen auffallend gleich-

Tabelle X.

Zeit 4. X.	Urinmenge	Spez. Gew.	N	Zucker	NH_3	β-Oxybuttersäure	Aceton	Gesamtacidosekörper	Diät.
7—10	194	1032	1,458	6,70	0,2380	1,927	0,6963	2,6233	200 gr Kartoffeln 10 gr Natr. bicarb.
10—1	227	1031	1,957	5,77	0,2886	2,720	0,7870	3,5070	
1—4	290	1012	1,624	1,13	0,3598	1,878	0,7261	2,6041	
4—7	355	1021	1,531	11,46	0,3469	2,596	0,8937	3,4897	
7—10	327	1019	1,085	7,69	0,2334	1,459	0,6908	2,1498	
10—1	175	1020	1,034	2,87	0,1874	1,263	0,5128	1,7758	
1—4	120	1024	0,9340	3,20	—	1,230	0,4674	1,6974	
4—7	110	1027	0,8258	4,04	—	0,5722	0,4244	0,9966	
	1798	—	10,4488	42,86	—	13,6452	5,1985	18,8437	

Kurve X.



artig: der zweimalige Anstieg von 10—1 bezw. 4—7, dann das erhebliche Absinken unter dem Einfluß der Eiweiß- bezw. Kohlehydratzufuhr. Dabei zeigt sich die Verminderung erheblicher unter der Eiweißwirkung, als unter der Kohlehydratwirkung und betrifft im wesentlichen die β-Oxybuttersäure, während die relativen Acetonwerte steigen.

Wenden wir uns zur näheren Besprechung der mitgeteilten Untersuchungen, so fällt zunächst die Bedeutung des Hungertages für die Acidose in die Augen. Schon Naunyn[1]) weist

1) Der Diabetes melitus. 2. Aufl. Wien 1906.

darauf hin, daß auch in den schwersten Fällen die therapeutische Benutzung eines „Hungertages“ keineswegs zu widerraten sei; starke Acidose sei keine Kontraindikation; er habe vielmehr den bestimmten Eindruck, daß deren Gefahren weit mehr durch die ausschließliche Fleisch- und Fettnahrung gesteigert werde. Stellen wir die Zahlen der „Hungertage“ mit denen des jedesmaligen Vortages beim ersten Patienten zusammen, so ist ohne weiteres einleuchtend, welch große Bedeutung die gewaltige Entlastung des Körpers von den großen Säuremengen haben muß.

Tabelle XI.

Datum	β-Oxybuttersäure	Aceton im Urin	Aceton in der Athmung*)	Gesamtacidosekörper	Ammoniak
22. II.	17,3391	5,8795	0,2148	23,4334	5,2335
22. III.	2,9495	1,8232	0,0928	4,8655	3,1522
6. IV.	16,270	8,0648	—	24,3348	5,3900
7. IV.	6,2833	2,9810	—	9,2643	3,4431
30. I.	17,8452	7,2224	—	25,0676	3,3927
31. I.	4,6437	2,4462	—	7,0899	2,2628

An die vorstehenden Untersuchungen eingehende Erörterungen über die Herkunft der Acidosekörper zu knüpfen, ist nicht meine Absicht, da es mir an der genügenden Zahl geeigneter Diabetesfälle mangelte, um umfassendere Versuche anzustellen. Es kommt mir im wesentlichen darauf an, die Aufmerksamkeit auf

1) In der ersten Zeit habe ich auch regelmäßig Bestimmungen des Acetons in der Atemluft gemacht, dieselben aber in den zweistündlichen Zahlen nicht mit in Rechnung gestellt, einmal weil die Gesamttagesmengen gegenüber den Säuremengen des Urins verschwindend gering waren, dann aber auch, weil der Wert solcher täglichen Durchschnittsberechnungen aus zwei- oder dreimal wiederholten Respirationsversuchen von höchstens halbstündiger Dauer im Hinblick auf die im Harne im Laufe des Tages hervortretenden grossen Schwankungen doch sehr problematisch erscheinen muß.

die angewandte Methode zu lenken, die in dem zeitlichen Ablauf der Acidosekörperausscheidung im Hunger und dessen Modifikation durch einmalige Einfuhr bestimmter Substanzen sehr brauchbare Resultate verspricht.

Der Einfluß des Fettes, als dessen Typus hier die Butter gewählt wurde, ist ohne weiteres ersichtlich und es ist zu erwarten, daß die weiteren Untersuchungen ebenso eindeutige Ausschläge geben werden.

Die neueren Untersuchungen von Baer und Blum[1]), Satta[2]), Embden, Salomon und Schmidt[3]), Borchardt[4]) haben erwiesen, daß auch aus Eiweißspaltprodukten Aceton und β-Oxybuttersäure entstehen kann und zwar sowohl aus Aminosäuren (Leucin etc.), als auch aus den Körpern der aromatischen Reihe (Phenylalanin und Tyrosin). Wie sich diese Ergebnisse bei den noch ausstehenden Untersuchungen an Diabetikern mit Acidose stellen werden, muß vorläufig abgewartet werden. Denn wir führen ja mit dem Eiweiß der gereichten Nahrungsmittel niemals diese reinen Spaltprodukte, sondern Komplexe von solchen ein, deren gegenseitige Beeinflussung bisher noch eingehenderer Kenntnis ermangelt. Wenn man die früheren Stoffwechseluntersuchungen bei Diabetikern daraufhin ansieht, so möchte man annehmen, daß das bei schwerem Diabetes gereichte Eiweiß gegenüber dem zugeführten Fett als Acetonbildner kaum schwerwiegend ins Gewicht fallen dürfte.

Sehen wir die Kurven an, die dem Einfluß des Eiweiß auf die Acidosekörperausscheidung erkennen lassen, so bemerken wir zunächst an dem Tage, an dem Nutrose gereicht wurde, keine Vermehrung. Auf die geringen Schwankungen ist um so weniger Gewicht zu legen, als die mit der Nutrose bewirkte Alkalizufuhr dieselben genügend erklärt. An einem später bei demselben Patienten vorgenommenen Versuch stellte sich heraus, daß die Zulage von Nutrose zur konstanten Diät eine Verminderung der Acidosekörperzahlen zur Folge hatte, wie auch aus drei Versuchen Borchardt's[5]) ersichtlich ist. Nun ist aber das Casëin (Nutrose-Casëinnatrium) reich an Leucin — (R. Cohn[1]) erhielt bei der hydro-

1) l. c.

2) Hofmeister Beitr. Bd. 6.

3) l. c.

4) Arch. f. experiment. Pathol. und Pharm. Bd. 53 und Borchard und Lange, Hofm. Beitr. Bd. 9.

1) Arch. f. experiment. Pathol. und Pharm. Bd. 53.

lytischen Spaltung des Caseïn 32 Proz., Fr. Müller[2]) nimmt den Leucingehalt zu ca. 50 Proz. an) — und zeichnet sich außerdem durch seinen sehr hohen Tyrosingehalt aus (Reach[3]). Leucin besitzt aber nach den Versuchen von Embden, Salomon und Schmidt und einem Versuche Borchardt's eine ganz besondere Fähigkeit, die Acetonkörperausscheidung zu vermehren, während Baer und Blum durch Eingabe von Tyrosin ein beträchtliches Steigen der β-Oxybuttersäure erzielten. Es besteht demnach ein erheblicher Widerspruch in dem Verhalten des Caseïns selbst und der so reichlich in ihm enthaltenen Spaltungsprodukte.

Die Verabreichung von 100 gr Fleisch an einem Hungertage (Tab. IX) hatte eine ganz bedeutende Verminderung der β-Oxybuttersäure zur Folge, dabei eine Erhöhung des Acetonanteils der Gesamtacidosekörper. Auch hier, wie bei allen derartigen Untersuchungen, vermißt man sehr eine brauchbare quantitative Bestimmung der Acetessigsäure, die in dem Acetonanteil mit enthalten ist. Die Wirkung der Fleischzufuhr kann man darnach ebenso gut erklären, daß infolge der in dem Fleische enthaltenen „antiketoplastischen Substanzen“ (Satta) eine bessere Oxydation der β-Oxybuttersäure, daher Verminderung, zustande kommt, daß diese Oxydation aber nur bis zur Acetessigsäure oder zum Aceton geht, daher Vermehrung dieses, andererseits steht auch nichts im Wege, diese vermehrte Acetonmenge direkt aus dem „ketoplastischen Substanzen“ des Fleisches entstanden anzusehen. Damit würde die Ansicht Embdens[4]) übereinstimmen, daß das aus Leucin und Isovaleriansäure gebildete Aceton ohne intermediäre Bildung von β-Oxybuttersäure entsteht.

Leider habe ich nur einen Versuch mit Zufuhr von Kohlehydraten machen können, der nicht ganz eindeutig ausgefallen ist, insofern als die Eingabe zu einer Zeit, nachmittags 4—7 Uhr, geschah (1. Tab. X), in der bei der gleichen Patientin an dem Tage mit Fleischzufuhr schon an und für sich eine Vermehrung der β-Oxybuttersäure sich zeigt. Immerhin bleibt es bemerkenswert, daß in denselben Stunden, in denen die Hauptwirkung der Kohlehydrate bezüglich der Zuckerausscheidung zu Tage trat, nicht eine

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 22.

2) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 42.

3) Virch.-Arch. Bd. 158.

4) Verh. des Kongr. f. inn. Med. 1906. Neuerdings scheint allerdings Embden zu entgegengesetzten Anschauungen gekommen zu sein. S. Vertr. d. Kongr. f. innere Med. 1907.

Verminderung, sondern eine beträchtliche Steigerung der β-Oxybuttersäure und des Acetons eintrat. Später findet sich denn auch ein Abfall beider Substanzen, wenn auch für das Aceton nicht in gleichem Maße, wie für die β-Oxybuttersäure. Die Erhöhung der Acidose durch Zufuhr von Kohlehydraten beim schweren Diabetes ist ja des öfteren beobachtet, und auch hier ist sie vorhanden, wenn auch nur in den ersten Stunden nach der Eingabe, wo also eine starke Überschwemmung des Blutes mit Zucker vorlag. Es liegt nahe, anzunehmen, daß die plötzlich gesteigerte Hyperglykämie und die durch sie bedingte Schädigung der oxydierenden Gewebe diese Steigerung der Acidose hervorzurufen vermag. (Naunyn[1]). Andererseits muß man mit Pflüger[2]) zugeben, daß die Abstammung des Acetons aus Kohlehydraten nicht unmöglich erscheint. Die Tatsache, daß Kohlehydrate die Acetonurie vermindern, in genügender Menge zugeführt, wenigstens die Inanitionsacetonurie immer zum Schwinden bringen kann, spricht keineswegs ohne weiteres dagegen, nachdem sich jetzt das Eiweiß, dessen acetonherabsetzende Wirkung längst bekannt war, ebenfalls als Acetonbildner herausstellt. Hervorzuheben wäre hier, daß ebensowenig, wie alle Eiweißkörper, auch nicht alle Kohlehydrate die gleiche acetonvermindernde Wirkung haben (Waldvogel[3]). Harley[4]) hat durch Injektion von Traubenzucker bei Hunden ein dem diabetischen Coma ähnliches Krankheitsbild erzeugt und aus dem Blute der so behandelten Hunde neben Ammoniak Aceton und Acetessigsäure erhalten. Harley hat dementsprechend die beiden Stoffe aus dem Zucker abgeleitet, und Pflüger weist daraufhin, daß die Lävulinsäure zur selben homologen Reihe gehöre, wie die Acetessigsäure und leicht aus allen echten Kohlehydraten erhalten werden kann. Lävulinsäure ist nun gleich Acetopropionsäure = Acetonessigsäure, die Acetessigsäure = Acetonameisensäure. Die theoretische Möglichkeit also besteht immerhin, wenn auch bis jetzt die Lävulinsäure nicht als intermediäres Stoffwechselprodukt nachgewiesen worden ist.

Was speziell das Verhalten des Acetons anlangt, so haben die erhaltenen Resultate, wie alle Untersuchungen über das Aceton allein, so lange nur einen relativen Wert, als wir die in den Acetonzahlen enthaltene Acetessigsäure nicht quantitativ für sich bestimmen können. Bezüglich der Acetessigsäure muß ich be-

1) l. c.
2) Das Glykogen.
3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 38.
4) British Medical Journal. Sept. 23. 1893.

merken, daß auch ich im Laufe eines Hungertages wiederholt in einzelnen Urinportionen die Eisenchloridreaktion trotz vorhandener β-Oxybuttersäure und Acetons sehr schwach gefunden habe, wie ja Naunyn ausdrücklich angibt, daß man am Hungertage die Acetessigsäure allein verschwinden sehe. Aber ich habe doch gefunden, daß auch in den Stundenurinen, in denen sich die Acetessigsäure dem Nachweise durch die Eisenchloridreaktion völlig entzog, die empfindlicheren Reaktionen von Arnold[1]) oder Lipliawski[2]) nie vermißt wurden.

Die absoluten Werte für das Aceton in den einzelnen Tagesportionen machen im großen und ganzen die Schwankungen der β-Oxybuttersäure mit; das gilt insbesondere von dem allmählichen Absinken am Hungertage. Auf Einzelheiten habe ich bei Besprechung der Kurven bereits aufmerksam gemacht. Bemerkenswert ist, daß im allgemeinen die Acetonkurve ihren Höhepunkt etwas später erreicht als die Kurve der Oxybuttersäure. Es kommt hierin wohl zum Ausdruck, daß die Oxybuttersäure die Vorstufe des Acetons ist. Ganz anders als die absoluten verhalten sich die relativen Werte, die fast immer der β-Oxybuttersäure entgegengesetzt verlaufen; je niedriger die β-Oxybuttersäure, desto höher das Verhältnis der Acetonzahlen zu den β-Oxybuttersäurezahlen und umgekehrt. So machen an den Hungertagen die relativen Acetonwerte 30—50 und mehr Prozent der Gesamtacidosekörper aus, um an den Tagen, an denen Fett gereicht wurde, mit dem Ansteigen der Säure beträchtlich zu sinken. Es bildet z. B. das Aceton am 21. III. 05 nachmittags 3—5 Uhr 63 Proz. der Gesamtacetonkörper, um mit der Eingabe der Butter dauernd zu sinken bis auf 17 Proz. (Tab. IV). Die absoluten Acetonzahlen steigen dabei allerdings auch, aber einmal tritt diese Steigerung langsamer ein, als bei der β-Oxybuttersäure und erreicht niemals auch nur annähernd die Höhe dieser. Der Wert einschlägiger Untersuchungen ohne die Bestimmung der β-Oxybuttersäure muß demnach mit Naunyn als fraglich bezeichnet werden.

Die Beurteilung der Ammoniakzahlen bietet die Schwierigkeit, daß wir in Unkenntnis der Größe der Acetessigsäureausscheidung über den durch sie beschlagnahmten Anteil nichts wissen. Betrachten wir das Verhältnis zur β-Oxybuttersäure allein, so erhellt, daß die Größe der Ammoniakausscheidung zu ihr nur in einem lockeren

1) Centralbl. f. inn. Med. 1901.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1901 u. Allard, Berl. Klin. Wochenschr. 1901.

Zusammenhang steht. Lassen wir die Tabellen der Patientin III fort, deren niedrige Ammoniakzahlen durch Alkalizufuhr beeinflußt sind, so sehen wir, daß immer ein beträchtlicher Ammoniaküberschuß zur Neutralisation zur Verfügung steht. Im Ganzen zeigen sich die Schwankungen des Ammoniaks, wenn sie auch oft mit der β-Oxybuttersäure zusammengehen, doch relativ unabhängig von derselben. Jedenfalls ist die Höhe der Ammoniakzahlen durch die Anwesenheit der β-Oxybuttersäure nicht völlig erklärt. Das zeigt sich besonders an den Hungertagen, an denen der Ammoniaküberschuß über das durch die Säure bedingte Bedürfnis relativ sehr hoch bleibt.

An den Hungertagen sinken die Ammoniakzahlen, wenn auch wie bemerkt, nicht parallel der β-Oxybuttersäure. Deutlich tritt jedoch fast durchgehends ein Parallelismus mit der Gesamt-N-Ausscheidung zu Tage. An den Tagen mit Butterzufuhr bleiben im Gegensatz dazu trotz der unter dem Einfluß des Fettes erfolgten Verminderung der N-Ausfuhr die Ammoniakzahlen hoch. Der Tag mit Nutrosezufuhr zeigt entsprechend der starken Eiweißzersetzung höhere Ammoniakwerte, als der vorhergehende Hungertag trotz der niedrigen β-Oxybuttersäureausscheidung und der Alkalizufuhr.

Von besonderem Interesse erwies sich das Verhältnis des Ammoniakstickstoffs zum Gesamtstickstoff. Schon die älteren Untersuchungen von Coranda[1]) machten auf die Abhängigkeit des Ammoniaks von der Nahrung und besonders auf die Steigerung desselben durch Fleischnahrung im Gegensatze zur Pflanzenkost aufmerksam; seine Resultate wurden durch die späteren Untersuchungen von Czerny und Keller[2]), Schittenhelm[3]), Schilling[4]) bestätigt, die besonders auf den Parallelismus des Gesamtstickstoffs und des Ammoniaks bei veränderter Eiweißzufuhr aufmerksam machten. So ergibt sich denn unter verminderter oder vermehrter Eiweißzufuhr eine auffallende Konstanz des von den Autoren aufgestellten Quotienten $\frac{N}{NH_3N}$. Eine einseitige Vermehrung des Ammoniaks kann auch beim Gesunden hervorgerufen werden durch erhöhte Fettzufuhr (Schittenhelm), oder Säureeingabe (Walter u. a.), wie sie beim Diabetes hervorgerufen wird durch die β-Oxybuttersäure.

1) Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmak. Bd. 12.
2) Czerny u. Keller, Jahrb. f. Kinderheilkunde. Bd. 45.
3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 72.
4) Ebenda. Bd. 84.

Tabelle XII.

		7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	7—9	9—11	11—1	1—3	3—5	5—7	Diät.
23. II.	β-Oxybuttersäure	0,5736	0,5109	0,3384	0,3184	0,1999	0,2289	0,1679	0,1344	0,1551	0,1606	—	0,1610	Hunger
	NH_3 N in %*)	17,1	17,5	17,5	17,8	21,9	20,1	22,9	19,5	16,6	17,3	18,3	19,1	
7. IV.	β-Oxybuttersäure	0,8869	0,7152	0,6929	0,6537	0,6877	0,4555	0,3761	0,2322	0,4023	0,4136	0,342	0,4301	Hunger
	NH_3 N in %	18,8	16,4	19,6	20,2	22,2	22,1	22,9	21,6	22,4	24,1	21,5	23,5	
21. III.	β Oxybuttersäure	0,8141	0,7218	0,3945	0,1606	0,0985	0,1509	0,1430	0,2114	0,6716	0,8127	2,159	1,663	200 gr Butter
	NH_3 N in %	18,7	23,5	23,8	22,2	20,2	25,4	28,9	33,3	27,4	27,2	45,7	31,4	
11. IV.	β-Oxybuttersäure	1,8690	1,2400	0,7575	0,6716	0,9328	0,9701	1,6920	2,074	1,700	1,9610	1,1390	1,0160	200 gr Butter
	NH_3 N in %	18,9	18,9	18,4	25,3	24,0	24,5	26,8	25,7	34,8	31,7	33,1	33,9	
24. II.	β-Oxybuttersäure	0,2732	0,2674	0,2488	0,2301	0,2425	0,1865	0,2177	0,1865	0,2250	0,2799	0,2425	0,2646	300 gr Nutrose
	NH_3 N in %	21,5	19,2	15,5	16,0	13,3	11,7	10,6	11,7	9,7	9,2	9,4	12,6	

*) NH_3 H in % des Gesamt-N.

Die Verfolgung des Verhältnisses des Ammoniakstickstoffs zum Gesamtstickstoff ergibt nun bei meinen Untersuchungen, daß an den Hungertagen das Ammoniak nicht in gleichem Maße absinkt, wie der Gesamtstickstoff, so daß gegen die Mitte des Tages hin ein Ansteigen der prozentischen Ammoniakzahlen stattfindet trotz der verminderten β-Oxybuttersäure (1. Tab XII). Das ist umso bemerkenswerter, als an den Tagen mit gemischter Nahrungszufuhr der Quotient zu allen Zeiten sich niedriger erweist, als an den Hungertagen, was sich wohl zum Teil daraus erklärt, daß bei gemischter Nahrung immerhin eine gewisse Menge von Alkalien eingeführt wird, deren Fehlen an den Hungertagen ein Ansteigen des Verhältnisses $\frac{N}{NH_3 N}$ zur Folge hat, während an den Hungertagen der Organismus von seinem eigenen Fleischbestande zehrt. Ganz beträchtlich zeigt sich dies Ansteigen an den Tagen mit Fettzufuhr, so daß hier in den prozentischen Ammoniakwerten die Steigerung der Acidose in charakteristischer Weise sich kundgibt. Der Nutrosetag gibt im Gegensatz dazu in seinen absteigenden relativen Ammoniakzahlen ein deutliches Bild der Alkaliwirkung, die in den hohen absoluten Ammoniakmengen entsprechend dem vermehrten Eiweißumsatz nicht ersichtlich ist. Nicht die absoluten Ammoniakmengen allein, sondern diese in Verbindung mit dem Verhältnis des Ammoniak-Stickstoffs zum Gesamtstickstoff geben demnach einen vollständigen Einblick in die bestehende Acidose.

Die Gesamtstickstoffausscheidung unterliegt an den Hungertagen ebenfalls dem allmählichen Abfall, den die anderen Substanzen zeigen; das Absinken erfolgt jedoch nicht immer ganz gleichmäßig, wie das auch andere Autoren, die zweistündige Untersuchungen der N-Ausscheidung gemacht haben (Rosemann[1]), Sonden und Tigerstedt[2]), beobachtet haben. So findet sich z. B. an dem einen Hungertage (Tab 3) abends ein vorübergehender Anstieg, der mit den gleichen Befunden von Sonden und Tigerstedt um dieselbe Zeit übereinstimmt. Auch die erhöhte Stickstoffausscheidung am Beginn des zweiten Hungertages, auf die Rosemann aufmerksam macht, tritt in meinen Untersuchungen deutlich hervor (Tab. 3. u. 4.). Schließlich sei noch auf die energische und langdauernde Wirkung der einmaligen Fettzufuhr auf die Verminderung der Gesamtstickstoffausscheidung hingewiesen.

1) Pflüg. Arch. Bd. 65.

2) Skandin. Arch. f. Phisiol. Bd. 6.

Die zu erwartende Abnahme der Zuckermengen im Verlauf des Hungertages zeigt ebenfalls nicht immer einen gleichmäßigen Verlauf. Die niedrigsten Werte werden in der zweiten Hälfte des Hungertages nachts erreicht; es findet sich aber jedesmal kurz vor Beginn des zweiten Hungertages ein energischer Anstieg. Die Wirkung einmaliger Zufuhr von Eiweiß (Fleisch, Nutrose) oder Kohlehydraten (Kartoffeln) macht sich bereits in den ersten zwei bezw. drei Stunden stark bemerklich. Besonders bemerkenswert ist dem Verlauf am Hungertage gegenüber das Ansteigen der Zuckerzahlen nach der einmaligen Fettzufuhr.

Die mitgeteilten Resultate zeigen, daß die Beobachtung des zeitlichen Ablaufs der Acidosekörperausscheidung innerhalb eines Tages uns einen klaren Einblick in die Wirkung verschiedener einfacher Nahrungsstoffe zu geben imstande ist, und daß besonders der Vergleich mit dem Ablauf am Hungertage diese Wirkung prägnant hervortreten läßt. Die Bewältigung des Untersuchungsmaterials bietet bei den jetzigen bequemen Bestimmungsmethoden keine unüberwindlichen Schwierigkeiten, mehr der Umstand, daß sich naturgemäß nur wenige Fälle zur Durchführung der Versuche geeignet und bereit zeigen. Aus diesem letzteren Grunde blieb es mir auch bis jetzt versagt, andere sich hier aufdrängende Fragen der gleichen Versuchanordnung unterwerfen zu können.

II.

Aus dem pharmakologischen Institute der deutschen Universität in Prag.

Über die Wirkung des Hydroxycaffeins und anderer Methylharnsäuren.

Von

cand. med. Emil Starkenstein.

Ausgeführt mit Unterstützung der „Gesellschaft zur Förderung deutscher Wissenschaft, Kunst und Literatur in Böhmen“.

Die Purinkörper gehören, dank den grundlegenden Arbeiten Emil Fischers, zu den konstitutiv best bekannten Stoffen. Mehr als alle anderen eignen sie sich daher zu Studien über die Aenderung der physiologischen Wirkung mit Einführung bestimmter Gruppen in den Kernkomplex. Dieser Gesichtspunkt war führender Gedanke bei einer großen Reihe von Studien, die wir Schmiedeberg und seiner Schule verdanken.[1])

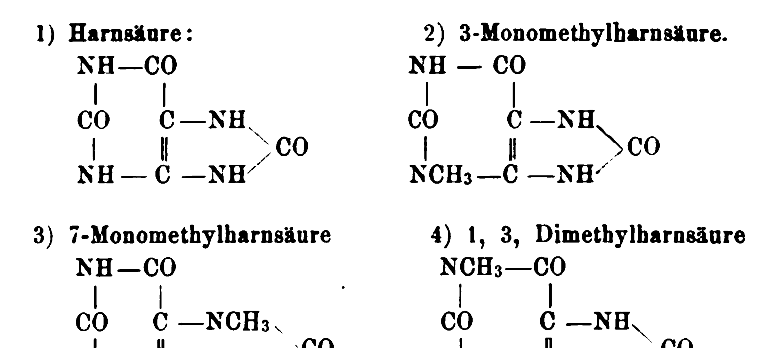
Vorwiegend waren es die verschieden alkylierten Dioxypurine, die in dieser Richtung untersucht wurden. Ueber die Pharmakologie der Harnsäure und ihre entsprechenden Derivate finden sich dagegen nur gelegentliche, nicht erschöpfende Bemerkungen.

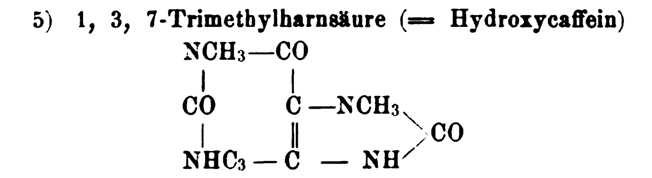
Von der großen Anzahl methylierter Harnsäuren standen mir nur einige zur Verfügung. Die Präparate waren uns in freundlichster Weise von der chemischen Fabrik C. F. Boehringer und Söhne in Waldhof bei Mannheim überlassen worden und ich benütze gerne die Gelegenheit, derselben hierfür den besten Dank auszusprechen.

Der Uebersicht wegen seien hier die Konstitutionsformeln der untersuchten Substanzen beigefügt:

1) Schmiedeberg. Berichte der deutsch. chem. Ges. 34/2550, v. Schroeder. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 22/39, Ach. Ibid. 44/319 u. a. m.







I. Harnsäure.

Auf die Frage nach dem Schicksal der Harnsäure im Tierkörper und die Angaben über die Veränderung an den Stätten ihrer Ausscheidung soll hier nicht weiter eingegangen werden. Was ihre Wirkung auf den Organismus betrifft, so finden sich hierüber folgende Angaben:

Soetbeer und Ibrahim[1]) sind der Ansicht, daß zirkulierende Harnsäure als Gift auf den gesamten Organismus wirke. Dem gegenüber fand Salkowski[2]), daß sowohl beim Kaninchen wie beim Hunde in den Magen eingeführte Harnsäure ohne jeden schädlichen Einfluß auf den Körper bleibe.

Schmiedeberg erwähnt (l. c.), daß Harnsäure als auf Nerven- und Muskelsystem unwirksam angesehen werden kann.

Von meinen Versuchen über Harnsäurewirkung seien nun einige hier angeführt:

1) An Rana temporaria zeigte sich nach Injektion von 2 cm^3 einer gesättigten Lösung von Harnsäure + Piperazin in den Bauchlymphsack keinerlei Wirkung.

2) Ein Kaninchen von 1870 g Körpergewicht bekam 40 cm^3, die 0,057 Harnsäure und 0,017 g Natrium enthielten, intravenös injiziert.

---

1) Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiolog. Chemie. 35/1.

2) Ibid. 35/495.

Die Harnsekretion vor dem Versuche betrug 0,7 cm^3 in 30 Minuten. Während der Injektionszeit (30 Minuten) wurden 5 cm^3 Harn ausgeschieden, in den nächsten 24 Stunden 80 cm^3, am 2. Tage 45 cm^3, am 3. Tage 36 cm^3. Der Harn enthielt keine pathologischen Bestandteile; das Tier blieb normal.

3) Kaninchen von 1250 g Körpergewicht erhielt 0,5 g Harnsäure in 50 cm^3 Wasser + Piperazin gelöst, subcutan injiziert. Normale Harnmenge in 24 Stunden = 30 cm^3. Harnmenge in den ersten 24 Stunden nach der Injektion: 160 cm^3. Der Harn enthält Eiweiß. Zucker war nicht vorhanden.

2. Tag. Harnmenge 115 cm^3, Eiweiß wie am ersten Tage.

3. Tag. Harnmenge 65 cm^3. Eiweißgehalt geringer.

Vom 4. Tage an war das Tier wiederum vollkommen normal.

Daraus geht hervor, daß größere Mengen von Harnsäure diuretisch wirken und gelegentlich zur Eiweißausscheidung Veranlassung geben.

Bemerkenswert ist die lange Dauer der nach der Injektion von Harnsäure eintretenden Diurese. Dieses Verhalten legte die Vermutung nahe, daß die Harnsäure nicht als solche, sondern deren eventuelle Abbauprodukte (Allantoin und Harnstoff) die Diurese bedingen. Um darüber Aufschluß zu erhalten, injizierte ich einige Tage nach dem Versuch mit harnsaurem Natron dem Kaninchen No. 2 die der gereichten Harnsäure aequimolekulare Menge Allantoin.

Während des Versuches war die Harnausscheidung normal (0,7 cm^3 in 30 Minuten). In den darauffolgenden 24 Stunden wurden dem Kaninchen 80 cm^3 Harn abgedrückt. — Der diuretische Effekt war somit ungefähr derselbe, wie nach Injektion von Harnsäure. Eine beschleunigte Wirkung zeigte sich nicht.

Der aus solchen Mengen Harnsäure, wie sie gereicht wurden, ableitbare Harnstoff kommt wegen seiner kleinen Werte als Ursache für die Diurese nicht in Frage.

II. Monomethylharnsäure.

1) An Rana temporaria zeigte sich einige Stunden nach der Injektion von 2 cm^3 einer gesättigten Lösung von 3- und 7-Monomethylharnsäure + Piperazin eine Lähmung der Extremitäten. — Die Nervenerregbarkeit durch den elektrischen Strom war vollständig intakt, somit die Parese, da die Herzaktion nicht merklich geändert war, eine zentral ausgelöste.

2) Ein Kaninchen von 1220 g Körpergewicht erhält 0,36 g 7-Monomethylharnsäure und 0,7 g Natr. bicarb. in 25 cm^3 Wasser gelöst, intravenös injiziert. Harnausscheidung vor dem Versuch: 0,3 cm^3 in 15 Minuten. Während der Zeit der Injektion (1/2 Stunde) 2,5 cm^3 Harn; in den nächsten 24 Stunden 8 cm . Im Harn ist viel Eiweiß

aber kein Zucker vorhanden. Das Tier ist matt, die Herztätigkeit schwach. In den nächsten 24 Stunden ist die Harnmenge um das vierfache der normalen vermehrt. Nach einer zweiten Injektion geht das Tier zu Grunde.

3) Kaninchen von 1150 gr Körpergewicht erhält 0,13 g 7-Monomethylharnsäure intravenös injiziert.

1. Tag nach der Injektion: Harn stark eiweißhaltig.

2.—4. Tag. Das Tier wird zunehmend matter. Die Harnausscheidung ist stark vermehrt. Im Harn ist Eiweiß, kein Zucker.

5. Tag. Das Tier wird morgens totvorgefunden.

4) Kaninchen von 1150 g Körpergewicht erhält 0,5 g 7-Monomethylharnsäure in Piperazin gelöst, subcutan injiziert.

Normale Harnausscheidung: 30 cm ^{3} in 24 Stunden.

1. Tag nach der Injektion: 5 cm ^{3} Harn. Eiweiß. Kein Zucker.

2. Tag. Harnmenge: 100 cm ^{3}. Eiweiß.

3. Tag. Harnmenge: 115 cm ^{3}. Das Tier ist hinfälliger geworden. Universelles Zittern; erhöhte Reflexerregbarkeit.

4. Tag. Harnmenge: 110 cm ^{3}. Eiweiß.
10 h Vormittag. Injektion von 0,25 g 7-Monomethylharnsäure + Piperazin subcutan.
2 h Nachmittag. Das Tier wird tot vorgefunden.

Die schädliche Wirkung der 7-Monomethylharnsäure gab nun zunächst Veranlassung, die zu den Versuchen verwendete Substanz auf ihre Reinheit zu prüfen. Eine Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ergab einen der Molekularformel entsprechenden Stickstoffgehalt. Berechnet: 30,7 Proz. Gefunden: 30,5 Proz.

Es wurde ferner ein Teil der Substanz umkrystallisiert, sodann ein Tierversuch mit ihr vorgenommen. Das Resultat entsprach den früheren.

5) Kaninchen von 1160 g Körpergewicht erhält 0.5 g 7-Monomethylharnsäure (umkrystallisiert) in 40 cm ^{3} Wasser + Piperazin gelöst, subcutan injiziert.

1. Tag. Anurie. Universelles Zittern, Herzschwäche. Trismus.

2. Tag. Polyurie. Das Tier geht im Laufe des Tages zu Grunde.

6) Eine Blutdruckmessung nach Injektion von 7-Monomethylharnsäure ergab folgendes:

Kaninchen von 1300 g Körpergewicht bekam erst 1 cm ^{3}, dann 5 cm ^{3} und endlich 12 cm ^{3} einer Lösung von 1 g 7-Monomethylharnsäure, gelöst in 50 cm ^{3} Wasser + 1.5 g Piperazin, in die Ohrvene injiziert.

Der Blutdruck (am Kymographion gemessen) ging von 94 mm rasch in die Höhe und stieg bis auf 120 mm. Die Athmungsfrequenz nahm ab. Nach 15 Minuten erfolgte unter allgemeinen Krämpfen und Blutdrucksenkung Athmungsstillstand. Einige Minuten später trat der Tod ein.

Ein Versuch mit der entsprechenden Menge Piperazin bei gleicher Versuchsanordnung bewirkte keine Änderung des Blutdrucks und der

Athmung. Das Tier zeigte auch am nächsten Tage keine pathologischen Erscheinungen. —

Die Versuche mit 3-Monomethylharnsäure ergaben die gleichen Resultate, wie die mit 7-Monomethylharnsäure.

Ein Kaninchen von 1120 g Körpergewicht erhält 0.5 g 3-Monomethylharnsäure in Piperazin ad 30 cm³ Wasser gelöst, subcutan injiziert.

1. Tag nach der Injektion: 10 cm³ Harn. Eiweiß. Das Tier ist matt.
2. Tag. 90 cm³ Harn. Trismus, erhöhte Reflexerregbarkeit, universelles Zittern.
3. Tag. 115 cm³ Harn. Wenig Eiweiß. Das Tier geht nachmittags zu Grunde.

Versuche am Hund mit 7-Monomethylharnsäure.

1) Ein Hund von 5900 g Körpergewicht erhielt 1 g 7-Monomethylharnsäure in 60 cm Wasser + Piperazin gelöst, subcutan injiziert.

Das Tier wurde daraufhin auffällig matt und fraß wenig; es war meist somnolent und ging nach 7 Tagen in tiefem Stupor zu Grunde.

2) Schwarzer Spitz. 6450 g Körpergewicht.

1. Tag. 5 h N. M. 1 g 7-Monomethylharnsäure + 1.5 g Piperazin in 60 cm³ Wasser gelöst, subcutan injiziert. Das Tier ist nach der Injektion aufgeregt und knurrt.
2. Tag. Der Hund ist matt, liegt ruhig im Käfig. Harn normal.
   11 h V. M. Injektion der gleichen Menge wie am 1. Tag. Der Hund ist nachher äußerst wild, beißt am Käfiggitter und knurrt. Nachher tritt wieder Mattigkeit ein.
   5 h N. M. Injektion von 0.5 g 7-Monomethylharnsäure + Piperazin in 30 cm³ Wasser.
   Das Tier ist nur kurze Zeit munter. Nachher anhaltende Mattigkeit.
3. Tag. Erhöhte Reflexerregbarkeit. Hund ist somnolent und traurig.
4. Tag. Der Harn enthält Gallenfarbstoffe und Eiweiß in reichlicher Menge. Deutlich erkennbarer Ikterus. Sonst gleicher Zustand wie am dritten Tage.
5. Tag. Der Hund geht in tiefem Stupor zu Grunde.
   Die Harnmenge war stark vermehrt, der Harn enthielt Gallenfarbstoffe und Blut. —

Die Sektion ergab:

Das subcutane Bindegewebe ödematös und stark ikterisch; ebenso die Sclerae. Die Nieren vergrößert und stark haemorrhagisch imbibiert, die Darmschleimhaut gleichfalls an vielen Stellen durch diffuse Blutergüsse verändert.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab eine Verlegung vieler Nierenkanälchen durch mit Gallenfarbstoff imbibierte homogene Zylinder und reichliche Blutergüsse.

Monomethylharnsäure führte somit in allen Fällen in wenigen Tagen zum Tode. Die Vergiftungserscheinungen sind anfangs vorwiegend nervöser Natur und erinnern zum Teil an die zentrale Wirkung des Coffeins. Außerdem ist die Substanz auch nierenschädigend. Bei Kaninchen war auch eine Wirkung auf den Darm zu bemerken. Am ersten Tage hatten die Tiere meistens Diarrhoen, an den folgenden Tagen waren die Faeces kleinkugelig und trocken.

Der Sektionsbefund war fast in allen Fällen folgender: Die Eingeweide sind trocken, die Lungenränder meist haemorrhagisch, der Magen blaß und ohne Inhalt. Die Nieren zeigten makroskopisch nach dem Abziehen der Kapsel an der Oberfläche und am Schnitt kleine weiße Pünktchen und Strichelchen, sowie zahlreiche Haemorrhagien. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab, daß viele tubuli contorti Sphaerite von weißen Krystallmassen enthielten, die aus bald kurz-spitzigen bald blättchenförmigen kleinsten Einzelkrystallen bestanden, die sich in Salzsäure lösten. Auch die schon makroskopisch sichtbaren weißen Pünktchen erwiesen sich als Krystallmassen von gleicher Beschaffenheit.

Im Harnsediment waren zahlreiche Krystalle vorhanden, die nach dem Aussehen, der Löslichkeit in Salzsäure und der Farbe des Phosphorwolframsäureniederschlags zu schließen, als unverändert ausgeschiedene Monomethylharnsäure anzusehen waren.

Diese Nierenschädigung durch Monomethylharnsäure bringt homologe Schilderungen von Minkowski[1]) über die Adeninwirkung in Erinnerung.

III. Dimethylharnsäure.

1. An Rana temporaria traten nach Injektion von 2 cm^3 einer gesättigten Lösung von 1,3 - Dimethylharnsäure keinerlei Erscheinungen auf.

2. Ein Kaninchen von 1150 g Körpergewicht bekam 9 cm^3 einer Lösung intravenös injiziert, die 0,36 g 1, 3-Dimethylharnsäure und die gleiche Menge Natr. bicarb. enthielt. Harnausscheidung vor der Injektion: 0,2 cm^3 in 10 Minuten. In 20 Minuten nach dem Beginn der Injektion (Injektionszeit 10 Minuten) wurden 21 cm^3 Harn ausgeschieden. In den darauffolgenden 24 Stunden, sowie während der folgenden Tage war das Tier wieder vollkommen normal.

Der diuretische Harn wies keine pathologischen Bestandteile auf.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 41/387.



Die einzige Wirkung der 1,3-Dimethylharnsäure war somit eine leichte, rasch einsetzende und rasch abklingende Diurese. Eine Wirkung auf Nerven- und Muskelsystem war nicht vorhanden.

IV. Trimethylharnsäure.

Verschieden von den bisher besprochenen Substanzen verhielt sich die 1.3.7.-Trimethylharnsäure (Hydroxycaffein) hinsichtlich des Grades ihrer pharmakologischen Wirkung. Die Resultate der Versuche mit diesem Körper legen die Möglichkeit einer therapeutischen Verwendung des Hydroxycaffeins nahe und dies möge es rechtfertigen, daß die Nierenwirkung dieses Körpers ausführlicher geschildert wird.

A. Chemischer Teil.

Das Hydroxycaffein ist jener Körper, durch dessen Synthese Emil Fischer den gleichen konstitutiven Aufbau von Xanthinbasen und Harnsäure dargelegt hat. Es ist mit der 1. 3. 7.-Trimethylharnsäure identisch. (1. 3. 7.-Trimethyl — 2. 6. 8.-Trioxypurin.) Emil Fischer[1]) erhielt durch Einwirkung von alkoholischem Kali auf Chlorcaffein Aethoxycaffein und dieses lieferte beim Kochen mit Salzsäure Hydroxycaffein. ($C_8 H_{10} N_4 O_3$)

Anfangs schrieb Emil Fischer dem Hydroxycaffein eine von der Trimethylharnsäure verschiedene Konstitution zu, da es ihm nicht gelungen war, jenes in Tetramethylharnsäure umzuwandeln, was als Folge einer an die Stelle 6 des Purinringes gebundene Hydroxylgruppe aufgefaßt wurde.

```
NCH3 — COH
 |      |      CH3
 CO     C — N<
 |      |      CO
NCH3 — C == N
```

Erst als es Fischer später gelang, das Hydroxycaffein durch Einwirkung von Methyljodid in alkalischer Lösung in Tetramethylharnsäure zu verwandeln[2]), ergab sich die identische Konstitution von Hydroxycaffein und 1. 3. 7.-Trimethyl — 2. 6. 8-Trioxypurin:

```
NCH3 — CO
 |      |
 CO     C — NCH3
 |      ||        > CO.
NCH3 — C —  NH
```

1) Ann. Chem. Pharm. 216/253. 1882.

2) Berichte d. deutsch. chem. Ges. 28/3135. 1895.

Hydroxycaffein krystallisiert aus heißem Wasser in feinen, verfilzten Nadeln, die bei 345° unter Sublimieren schmelzen. Es ist in heißem Wasser leicht löslich, ebenso in Säuren, Alkalicarbonat und Natrium benzoicum.

In 1 cm³ destillierten Wassers lösten sich bei 15° C. 0.0055 gr Hydroxycaffein.

In Alkohol, Aether und Chloroform ist es sehr schwer löslich.

Mit Phosphorwolframsäure fällt Hydroxycaffein aus saurer Lösung als schokoladebrauner Niederschlag, der in der Wärme löslich ist, beim Abkühlen aber wieder erscheint. Diese Reaktion ist für den Nachweis des Hydroxycaffeins im Harn wichtig, da Harne, in denen es vorhanden ist, im Gegensatz zur Norm einen derartig auffällig gefärbten Phosporwolframsäureniederschlag geben.

Aehnlich der Harnsäure gibt Hydroxycaffein beim Abdampfen mit Salpetersäure einen rotbraunen Rückstand, der sich mit Ammoniak violett färbt, mit Natronlauge blau wird, welche Farbe nach Zusatz überschüssiger Natronlauge verschwindet.

Mit Chlorwasser eingedampft und mit Ammoniak betupft gibt es eine violette Färbung.

Mit stärkerer Silbernitratlösung (10 %) fällt Hydroxycaffein krystallinisch aus seiner Lösung.

Durch ammoniakalische Silberlösung + Magnesiamixtur, durch Pikrinsäure, durch Bleiacetat und durch Quecksilberverbindungen (Sublimat, Quecksilberacetat, Mercurinitrat) ist es nicht fällbar.

B. Pharmakologischer Teil.

Im Jahre 1886 untersuchte Filehne[1]) die Wirkung des Hydroxycaffeins an Rana temporaria und fand, daß 0.2 gr Caffeinwirkungen auslösten; geringere Mengen blieben vollkommen unwirksam.

Filehne hielt das Ausbleiben der Nerven- und Muskelwirkung durch die an die Stelle 6 des Caffeins gebundene OH-Gruppe bedingt. Da jedoch Emil Fischer seitdem zeigte, daß jene Stelle nicht durch Hydroxyl besetzt ist, entfällt dieser Erklärungsmodus.

Bei meinen Versuchen sah ich in keinem Falle die Muskelstarre an Rana temporaria auftreten. Die für einen Frosch äußerst große Menge von 0.2 gr Hydroxycaffein in Lösung von Natriumcarbonat bewirkte nur eine vorübergehende Erschlaffung der

1) Archiv f. Physiologie 1886. pag. 83.

Muskulatur, die zum großen Teil der Alkaliwirkung zuzuschreiben war, wie ein Kontrollversuch mit der gleichen Menge Natr. carb. bewies.

Unter den bisher von den früher genannten Autoren untersuchten Purinderivaten nahmen das 6-Oxypurin (Hypoxanthin) und das 8-Oxypurin hinsichtlich der Muskel- und Nervenwirkung eine Ausnahmsstellung ein, indem das erstere nur Nerven-, das letzere nur Muskelwirkung zeigte.

Harnsäure, 1.3.-Dimethyl und 1.3.7.-Trimethylharnsäure zeigen keine der beiden Erscheinungen. Dagegen ruft, wie Schmiedeberg (l. c.) berichtet, die 1.3.7.9.-Tetramethylharnsäure deutliche Nerven- und Muskelwirkung hervor.

Was nun die Wirkung des Hydroxycaffeins auf den Organismus des Warmblüters betrifft, so ist diese auf eine ausgiebige Diurese beschränkt.

Die Steigerung der Diurese, die in fast allen Fällen erzielt wurde, scheint rücksichtlich der folgenden Bemerkung Schmiedebergs[1]) über die diuretische Wirkung der Purinderivate doppelt auffällig:

„daß nämlich bei den Purinderivaten die Diurese Hand in Hand mit der Muskelwirkung gehe und im Gegensatz zu der Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems stehe. Je stärker ein Purinderivat im Verhältnis zu der letzteren auf die Muskeln wirkt, um so leichter ruft es auch eine verstärkte Harnabsonderung hervor."

Gegenüber dieser, eben unseren damaligen Kenntnissen entsprechenden These bedeutet die Wirkung des Hydroxycaffeins eine auffällige Ausnahme; denn trotz seiner starken diuretischen Wirkung zeigte sich, wie bereits erwähnt, am Frosch keine Nerven- und Muskelwirkung, aber auch bei den Versuchen am Warmblüter trat selbst nach Verabreichung mehrerer Gramme keine derartige Wirkung auf.

Ebenso wäre hier, bei Erörterung der Variation der Wirkung mit der Konstitution, die Diurese nach Harnsäure und 1.3.-Dimethylharnsäure, die ebenfalls keine Muskelwirkung auslösen, zu erwähnen.

Von den zahlreichen Versuchen, die wegen eventueller praktischer Verwendung des Hydroxycaffeins als Diureticum wichtig sind, seien nun einige hier angeführt. Als Versuchstiere dienten, wie bei den früheren Versuchen, vorwiegend Kaninchen, die mit Hafer gefüttert wurden.

---

1) Ber. d. deutsch. chem. Ges. 34/2558.

Bei dem ersten Versuche (Tabelle I) zeigt sich, daß auf Gaben von 0,2 g Hydroxycaffein sofort nach erfolgter Injektion eine kräftige

Tabelle I.

Männliches Kaninchen von 1550 g Körpergewicht. Injektion intravenös. Katheter in der Blase.

Zeit	Harnmenge in cm^3	Bemerkung
6 h 27′—6 h 42′	0·2	
6 h 42′		Injektion von 2 cm^3 einer Lösung von 0·5 g Hydroxycaffein in 10 cm^3 Natr. benz. (5 %).
6 h 42′—6 h 50′	10	
6 h 50′		Injektion der gleichen Menge.
6 h 50′—7 h 2′	10	
7 h 2′—7 h 12′	5	
In 30 Minuten	25 0·4 Nach der Norm erwartet 24·8 Ueberschuss	Im Ganzen injiziert 0·2 Hydroxycaffein in 4 cm^3 Natr. benz. (5 %)

Tabelle II.

Männliches Kaninchen von 2000 g Körpergewicht. Intravenöse Injektion. Katheter in der Blase.

Zeit	Harnmenge in cm^3	Bemerkung
4 h 20′—4 h 40′	0·3	
4 h 40′		Injektion von 4 cm^3 einer 5% Natriumbenzoatlösung.
4 h 40′—5 h 21′	2·6 2·0 Ueberschuss durch Natr. benz.	
5 h 21′		Injektion von 4 cm^3 der 5 % Hydroxycaffein-Natr. benzoicumlösung.
5 h 21′—5 h 29′	10·5	
5 h 29′—5 h 40′	10·0	
5 h 40′—5 h 51′	2·5	
In 30 Minuten	23·0 0·4 Nach der Norm erwartet 22·6 Ueberschuss 2·0 Natr. benz.-Wirkung 20·6 Reinwirkung des Hydroxycaffeins	Im Ganzen injiziert 0·2 g Hydroxycaff. in 4 cm^3 Natr. benz. (5 %).

Diurese einsetzt, die jedoch nach verhältnismäßig kurzer Zeit abklingt.

Um die Reinwirkung des Hydroxycaffeins zu erfahren, war der diuretische Effekt des Natrium benzoicum in Abrechnung zu bringen.

In dieser Richtung siehe Tabelle II und die Angaben E. Pribrams [1])

Die Werte für die Wirkung des Natr. benz. entsprechen den Angaben Pribrams.

Wie sich die Wirkung des Hydroxycaffeins bei steigender Dosis gestaltet, zeigen die folgenden Versuche. (Tabelle III. u. IV.).

Tabelle III.

Männliches Kaninchen von 1390 g Körpergewicht. Intravenöse Injektion. Katheter in der Blase.

Zeit	Harnmenge in cm³	Bemerkung
4 h 33′—5 h 3′	0·4	
5 h 3′		Injekt. von 2 cm³ der 5 % Hydroxycaffein-Natriumbenzoicumlösung.
5 h 3′—5 h 20′	3·3	
5 h 20′—5 h 30′	0·6	
5 h 30′—5 h 40′	0·2	
5 h 40′		Injektion von 2 cm³ derselben Lösung.
5 h 40′—5 h 58′	10·9	
5 h 58′—6 h 8′	1·0	
6 h 8′—6 h 18′	0·4	
6 h 18′—6 h 30′	0·4	
6 h 30′—6 h 34′		Injektion von 4 cm³ derselben Lösung.
6 h 30′—6 h 49′	17·0	
6 h 49′—7 h 21′	8·5	
In 2 Stunden und 18 Minuten	42·3 3·6 Nach der Norm erwartet	
	38·7 Ueberschuss	Im Ganzen injiziert 0·4 g Hydroxycaffein in 8 cm³ Natr.-benz. (5 %).

Bei einem weiteren Versuch wurde statt des Natrium benzoicum Natrium bicarbonicum als Lösungsmittel verwendet.

Die Lösung enthielt: Natr. bicarb. 5 g, Hydroxycaff. 5 g Aqu. dest. 100.

Von dieser Lösung wurden einem Kaninchen von 1700 g Körper-

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 51/380.

gewicht während einer Stunde 50 cm³ intravenös injiziert. Die Harnsekretion vor der Injektion betrug 1.3 cm³ in der Stunde. Während der Injektion d. i. 60 Minuten, wurden 90 cm³ Harn ausgeschieden, in den nächsten 30 Minuten 20 cm³ und in den darauffolgenden 22 Stunden 52 cm³, somit ein Überschuß von 130 cm³ Harn gegenüber der Norm in 24 Stunden. Im Ganzen waren dem Kaninchen 2·5 g Hydroxycaffein + 2·5 g Natr. bic. in 50 cm³ Wasser injiziert worden.

Als Kontrollversuch wurden einem gleichschweren Kaninchen 45 cm³ einer fünfprozentigen Lösung von Natr. bic. injiziert und

Tabelle IV.

Männliches Kaninchen von 1650 g Körpergewicht. Intravenöse Injektion. Katheter in der Blase.

Zeit	Harnmenge in cm³	Bemerkung
10h—10h des nächsten Tages	20·0	
4h 15'—4h 30'	0·2	
4h 30'		Injektion von 2 cm³ der 5% Hydroxycaffein-Natriumbenzoicumlösung.
4h 30'—4h 45'	5·0	
4h 45'		Injektion: 3 cm³
4h 45'—5h	23·0	
5h		Injektion: 4 cm³
5h—5h 15'	29·0	
5h 15'—5h 30'	5·0	
5h 30'		Injektion: 4 cm³
5h 30'—6h	29·0	
In 1½ Stunden	91·0	
	1·2 Nach der Norm erwartet	
	89·8 Ueberschuß	Im Ganzen injiziert 0·6 g Hydroxycaffein in 13 cm³ Natr.-benz. (5%).

damit während der Zeit der Injektion, einer normalen Periode gegenüber, ein Überschuß von 57 cm³ erzielt. Die Harnausscheidung in den darauffolgenden 24 Stunden war bereits vollkommen normal.

Ein ähnlicher Versuch wurde mit folgender Lösung gemacht:

Natr. bicarb. 1,0
Natr. acet. 0,2,
Hydroxycaff. 0,52,
Aqu. dest. 20,0.

Der Verlauf gestaltete sich folgendermaßen:

Tabelle V.

Männliches Kaninchen von 1710 g Körpergewicht. Intravenöse Injektion. Katheter in der Blase.

Zeit	Harnmenge in cm^3	Bemerkung
5^h—5^h 15′	0·3	
5^h 15′		Injektion von 8 cm^3 obiger Lösung
5^h 30′		Injektion der gleichen Menge
5^h 15′—5^h 50′	50·0	
5^h 50′—6^h 15′	5·0	
6^h 15′—7^h	2·0	
während 1³/₄ Stunden	57·0	
	2·1 Nach der Norm erwartet	
	54·9 Uebersohuß	Im Ganzen injiziert in 16 cm^3 obiger Lösung 0·41 g Hydroxycaffein.

Der Kontrollversuch mit der auf das Körpergewicht berechneten Lösung ohne Hydroxycaffein bewirkte in der gleichen Zeit eine Harnvermehrung von 1·2 cm^3.

Aus den letzten Versuchen ist Folgendes zu ersehen:

Hydroxycaffein ruft mit steigender Dosis eine immer stärkere Harnabsonderung hervor, die jedoch einige Zeit nach der Injektion die Norm nicht mehr nennenswert übersteigt. Trotz der hohen Einzelgaben von 2.5 g blieben die Versuchstiere hinsichtlich Respiration, Puls und Blutdruck vollkommen normal. Auch enthielt der diuretische Harn keinerlei pathologische Bestandteile, so daß wohl eine Schädigung der Niere durch das Hydroxycaffein ausgeschlossen ist.

Die diuretische Wirkung scheint beim Kaninchen bei steigenden Dosen bald ihren Höhepunkt zu erreichen, was darin begründet sein mag, daß sowohl das Blut als auch die Gewebe über ein gewisses Maß hinaus durch die Diurese nicht entwässert werden können. Hiermit steht es auch im Einklang, daß am durstenden Tier nur ein geringerer, wenn auch noch deutlicher diuretischer Effekt durch Hydroxycaffein erzielt wird.

Bei einem 1450 g schweren Kaninchen, das mit 0·5 g Chloralhydrat narkotisiert wurde, trat ebenfalls nach Hydroxycaffein un-

veränderte diuretische Wirkung ein. Erst bei tiefer Narkose, aus der das Tier nicht mehr erwachte, blieb der diuretische Erfolg aus.

Auch nach subcutaner Injekton von Hydroxycaffein war die Harnausscheidung vermehrt.

Bei Verabreichung der Substanz per os ergaben sich folgende Resultate:

Einem Kaninchen von 1600 g Körpergewicht wurde in 24 Stunden 43 cm³ Harn abgedrückt. Hierauf erhielt es 0·5 g Hydroxycaffein, gelöst in 10 cm³ einer 5prozentigen Natriumbenzoatlösung per os; mit 20 cm³ Wasser wurde nachgespült. In den nächsten 24 Stunden wurden 75 cm³ Harn abgedrückt.

Die Wirkung per os ist auch aus Tabelle VI zu ersehen.

Tabelle VI.

Männliches Kaninchen von 1950 g Körpergewicht. Harn durch Abdrücken gewonnen.

Zeit	Harnmenge in cm³	Bemerkung
10h 40′—12h 40′	2·0	
12h 40′		1 g Hydroxycaffein in 20 cm³ Wasser suspendiert per os.
12h 40′—4h 40′	25·0	
4h 40′—10h 40′ des nächsten Tages	45·0	
10h 40′—12h 40′	6·0	
In 24 Stunden	76·0	
	24·0 Nach der Norm erwartet	
	52·0 Ueberschuß	

In den darauffolgenden 24 Stunden betrug die Harnmenge wieder 25 cm³.

Bei einem nicht narkotisierten Hunde von 4750 g Körpergewicht lieferte die normale Harnsekretion in einer Stunde 4 cm³.

Nach intravenöser Injektion von 0.75 g Hydroxycaffein, gelöst in 15 cm³ einer 5prozentigen Natriumbenzoatlösung, betrug die Harnmenge in 45 Minuten 28 cm³, also ein Überschuß von 25 cm³. Die Harnmenge der darauffolgenden 24 Stunden war um 24 cm³ der Norm gegenüber vermehrt.

Zum Vergleich erhielt ein Hund von 5900 g Körpergewicht die entsprechend obigem Versuch auf das Körpergewicht berechnete Menge von Natr. benz. intravenös injiziert. Die Harnausscheidung (normal

4.5 cm^3 per Stunde) war durch eine halbe Stunde nach der Injektion nur auf 10 cm^3 erhöht. Gleich darauf trat wieder normales Verhalten ein.

Eiweiß und Zuckerproben im diuretischen Harn fielen negativ aus.

Auch bei Verabreichung der Substanz per os an einem Hund trat vermehrte Harnausscheidung ein.

Die bei allen Versuchen am Hunde eintretende Diurese nach Hydroxycaffeinverabreichung bedeutet einen Unterschied zwischen dieser Substanz einerseits und Coffein und Theobromin anderseits, durch deren Verabreichung beim Hunde keine nennenswerte Diurese zu erzielen ist.

Die bisher zu den Versuchen herangezogenen Tierarten sind erfahrungsgemäß imstande, mehr oder minder reichlich Purinkörper zu zersetzen. Diesen gegenüber soll nun auch ein Versuch an einem Harnsäure nicht zersetzenden Tiere angeführt werden. Beim Huhn konnte möglicherweise infolge eines andersartigen Schicksals der Substanz auch eine andere Wirkung erwartet werden. Der Versuch bestätigte diese Vermutung nicht, indem sowohl hinsichtlich der Wirkung als auch der Ausscheidung keine Unterschiede anderen Versuchstieren gegenüber festgestellt werden konnten. (s. Tab. VII.)

Die vielfachen Versuche über den Abbau der Purinkörper wurden vorwiegend am Kaninchen, Hund und Menschen gemacht. Es möge gestattet sein, hier ältere, noch nicht veröffentlichte Versuche anzuführen, die Herr Dr. Pommerenig in unserem Laboratorium vor Jahren ausgeführt hat und die wohl für einen Übergang von Coffein in Harnsäure im Hühnerorganismus sprechen, resp. die Bildung intermediärer Produkte, wie den Übergang unveränderten Caffeins ausschließen.

Die eingeschlagene Methodik der Alloxurbasenbestimmung basiert auf den Erfahrungen von Kammerer, Krüger und Schmidt, Rost u. A. Es wurde in den getrockneten, mit Gips vermengten faeces (Harn und Darminhalt mit Karbolsäure gemengt, eingetrocknet) einmal die Harnsäure, anderseits die Alloxurbasen bestimmt. Übergang von unveränderten Coffein oder von Derivaten müßte den Alloxurstickstoff ansteigen lassen, wie es sich auch im Kontrollversuche mit Zusatz von Xanthin zu Hühnerfaeces erweisen ließ.

Methodik für $\bar{U}$-bestimmung: Ein aliquoter Teil der faeces wird mit 2% Natriumcarbonat ausgekocht, filtriert, das Filtrat mit Salzsäure angesäuert, eingeengt, die ausgefallene $\bar{U}$ wird aufs Filter gebracht, ausgewaschen, und der Stickstoff der Krystalle nach Kjeldahl bestimmt.

Methodik für die Alloxurkörper: Ein aliquoter Teil der gekochten faeces wird wie oben ausgekocht, das Filtrat mit Salzsäure neutralisiert, mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit ammoniakalischer Silberlösung ausgefällt. Der Niederschlag wird am Filter ammoniakfrei ge-

waschen, in einem Kjeldahlkolben gespült, in demselben mit Magnesia usta gekocht und schließlich eine Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl angeschlossen.

Versuch a) Hahn, 2300 g erhält subcutan 0.2 g Coffein pur. 24h faeces + Gips = 16.15 g.

1 gr auf Aloxurkörper verarbeitet ergibt: 0.0321 g . . N
1 gr „ Harnsäure „ „ : 0.0317 g . . N

Versuch b) Hahn 2300 g erhält subcutan 0.3 gr Coffein pur. 24h faeces + Gips = 12.1 g.

1 gr auf Alloxurkörper verarbeitet ergibt: 0.0694 g . . N
1 gr „ Harnsäure „ „ : 0.0689 g . . N

Tabelle VII.

Hahn. 1750 g. Kanüle im Rectum nach Laparatomie und Ausschaltung des Darms eingebunden.

Zeit	Harnmenge in cm³	Bemerkung
11h 1′—11h 31′	0·5	
11h 34′		Intravenöse Injektion von 2 cm³ einer 5 % Hydroxycaffein-Natr.-benzoicumlösung.
11h 38′		Injektion der gleichen Menge
11h 31′—12h 8′	31·0	
12h 10′		Injektion von 3·5 cm³
12h 8′—12h 38′	16·0	
12h 38′—4h	17·0	
In 4½ Stunden	64·0 4·5 Nach der Norm erwartet	
	59·5 Ueberschuß	Im Ganzen injiziert 0·37 g Hydroxycaffein in 7·5 cm³ Natrium-benzoicum (5 %).

Der diuretische Harn enthielt im Gegensatz zu vorstehenden Caffeinversuchen große Mengen Hydroxycaffein. —

Vergleicht man mit der Wirkung des Hydroxycaffeins die Wirkung anderer Purinderivate, so zeigt sich, daß sich jenes hinsichtlich der Toxicität, insbesondere mit Rücksicht auf die angewandten Einzelgaben vollkommen eigenartig verhält. Es ergibt sich dies aus einem Vergleich mit dem am häufigsten verwendeten Purinderivaten: so geht ein Kaninchen von 2000 g Körpergewicht nach 0,2 g Theocin (Theophyllin) binnen 10 Minuten unter heftigen Krämpfen und Tetanus zu Grunde.

0,1 g Caffein pro kg Körpergewicht ruft starke Krämpfe und lang andauernde Reflexerregbarkeitssteigerung hervor und führt bald zum Tode.

2,76 g Hydroxycaffein blieben aber ohne schädliche Einwirkung.

Folgende Tabelle möge ferner eine Übersicht der diuretischen Wirkung einiger Purinderivate geben.

Die Werte sind den Angaben Achs (l. c.) entnommen.

Tabelle VIII.

Vergleichende Wirkung einiger Purinderivate nach den Untersuchungen Achs am Kaninchen. (Intravenöse Injektion.)

Der diuret. Effekt (Norm = 1) bezieht sich auf die normal ausgeschiedene Harnmenge.

Substanz	Dosis in gr	Zeit, während der der Harn nach der Application gesammelt wurde.	Diuret. Effekt. (Verhältnis des erh. Urins zur Norm = 1)	Anmerkung
Coffein	0,04	2 Stunden	3,8	
Theobromin	0,16	2 Stunden	4,3	
Diuretin	0,12	1 1/2 Stunden	2,4	
Theophillin	0,04	50 Minuten	5,3	
"	0,10	1 Stunde	13,0	
Hydroxycaffein natr. benz.	0,40	2 Stunden 18 Minuten	10,07	s. Tab. III.
"	0,62	1 1/2 Stunden	75,0	s. Tab. IV.
Hydroxycaffein natr. benz. und Natr. bicarb.	0,41	1 3/4 Stunden	27,1	s. Tab. V.

Diese Tabelle zeigt, daß die Wirkung kleiner Dosen von Hydroxycaffein gegen die anderer Purinderivate zurücksteht, bei steigender Dosis jedoch dieselben bedeutend übersteigt, wobei zu beachten ist, daß selbst die gegebenen Dosen des Hydroxycaffeins durchaus nicht die Grenzwerte der darreichbaren Menge darstellen.

Da sich Hydroxycaffein in allen Fällen als vollkommen ungiftig erwiesen hatte, konnte ich daran gehen, auch seine Wirkung auf den gesunden menschlichen Organismus zu erproben. Drei derartige Versuche zeigten, daß Hydroxycaffein in Dosen bis zu 4 g pro die im gesunden menschlichen Organismus keine Diurese hervorrief. Diese Tatsache spricht nun durchaus nicht gegen einen Versuch über praktische Verwendbarkeit des Hydroxycaffeins als Diureticum am Krankenbett, da erst große Einzelgaben, vielleicht mehrere Gramme pro dosi verwendet werden müßten, was bei der vollkommenen Ungiftigkeit unseres Körpers ganz unbedenklich wäre.

Es sei noch hervorgehoben, daß selbst bei protrahierter Verabreichung desselben keine pathologischen Folgen wahrzunehmen waren.

So erhielt ein Kaninchen von 1700 g Körpergewicht durch 8 Tage hindurch täglich 1 g Hydroxycaffein subcutan injiziert. Die Harnausscheidung war den früheren Versuchen entsprechend andauernd gesteigert. Das Tier blieb vollkommen normal.

C. Schicksal des Hydroxycaffeins im Tierkörper.

Nach den Erfahrungen, die Albanese[1]), Krüger und Schmid[2]) Gottlieb und Bondzynsky[3]) bei Untersuchungen über den Abbau methylierter Xanthine im tierischen Organismus machten, kam es in den meisten Fällen zu einer Entmethylierung.

Die zahlreichen Arbeiten über das Schicksal der Harnsäure im Tierkörper führten zu verschiedenen Resultaten; so wird nach den einen Angaben Harnsäure als solche (Soetbeer u. Ibrahim), nach andern wird sie als Harnstoff resp. Allantoin und Harnstoff ausgeschieden. (Salkowski.)

Die Untersuchungen über das Schicksal des Hydroxycaffeins führten zu folgenden Resultaten. Um die Substanz aus dem Harn wiedergewinnen zu können, schlug ich folgenden Weg ein:

Von der Beobachtung ausgehend, daß Hydroxycaffein mit Mercurinitrat keine Fällung gibt und daß normale Harne nach Fällung mit diesem Reagens und Entfernung des überschüssigen Quecksilbers keine Phosphorwolframsäurereaktion mehr geben, versetzte ich den zu prüfenden Harn mit der gerade ausreichenden Menge Mercurinitrat und filtrierte den reichlichen Niederschlag ab. Das überschüssige Quecksilber im Filtrat wurde durch Schwefelwasserstoff entfernt, hierauf das Filtrat mit Natronlauge neutralisiert und auf ein kleines Volumen eingeengt, dann mit einer Lösung folgender Zusammensetzung gefällt:

Krystallisierte Phosphorwolframsäure 50,0, konzentrierte Schwefelsäure 17,0, destilliertes Wasser ad 500,0.

Der bei der Fällung entstandene Niederschlag wurde mit einer ca. 3 %-Schwefelsäure chlorfrei gewaschen, in wenig Wasser in der Wärme gelöst und mit neutralem Bleiacetat zersetzt. Der Rückstand

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 35/449. — Ber. d. deutsch. chem. Ges. 32/2280.

2) Ibid. 32/2677. — Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 45/259.

3) Ibid. 36/45. 37/385.



wurde am Filter bis zur neutralen Reaktion des Waschwassers gewaschen. Aus dem Filtrat wurde das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt, dann filtriert, nachgewaschen, das Filtrat eingeengt und schließlich auf einer gewogenen Schale zur Trockene eingedampft. Der krystallinische, kaum gefärbte Rückstand wurde gewogen.

Aus Harnen, denen eine gewogene Menge Hydroxycaffein zugesetzt wurde, konnten auf diese Weise durchschnittlich 80 Proz. desselben wiedergewonnen werden.

Zur Identifizierung der gewonnenen Substanz wurde ihr Verhalten zur Phosphorwolframsäure geprüft und ihr Stickstoffgehalt nach Kjeldahl bestimmt. Hierbei wurden 26.2 Proz. N gefunden, (berechnet 26·6 Proz.)

Bei einem Kaninchen, dem 0.4 g Hydroxycaffein intravenös injiziert worden waren, gewann ich nach der angeführten Methode 0.29 g wieder, d. i. 74 Proz.

Die Tatsache, daß nach Hydroxycaffeininjektionen rasche Diurese eintritt und sich bereits in den ersten Kubikzentimetern des diuretischen Harns die Substanz wieder deutlich nachweisen läßt, ferner die oben angeführten Werte (mit Berücksichtigung des Verhältnisses der gefundenen Werte zu den Fehlern der Methode für den quantitativen Nachweis der Substanz) zwingen zur Anschauung, daß das Hydroxycaffein aus dem Tierkörper unverändert ausgeschieden wird.

Unterstützt wurde diese Auffassung durch folgende Untersuchungen: Fände eine Entmethylierung statt, so müßte dies intermediär zur Bildung von Monomethyl-Dimethyl- oder Harnsäure führen. Daß ein Abbau des Hydroxycaffeins zu Monomethylharnsäure unwahrscheinlich ist, beweisen die früher angeführten Versuche, welche die schädliche Wirkung letzterer auf den Organismus darlegen. Der Abbau zu Harnsäure könnte eine vermehrte Harnsäureausscheidung zufolge haben. Unter Verwendung der Harnsäurebestimmungen von Ludwig-Salkowski fand ich in dem 12stündigen Harn der normalen, an mir beobachteten Harnausscheidungsperiode in 200 cm^3 0·1205 g $\bar{u}$. In 200 cm^3 des 12stündigen Harns nach Einnahme von 2 g Hydroxycaffein waren 0.1198 g $\bar{u}$, somit eine Differenz von 0·0007 g in 200 cm^3. Dabei konnte ich das Hydroxycaffein aus dem Harn des Versuchstages wieder gewinnen. Auch weitere Versuche zeigten keine Vermehrung der Harnsäureausscheidung.

Es bliebe so nur ein Abbau zu Dimethylharnsäure übrig, was aber wieder nach dem Stickstoffwert des aus dem Harn dargestellten Purinkörpers auszuschließen ist.

Ein weiteres Moment, das für die vollständige Ausscheidung des Hydroxycaffeins aus dem Tierkörper spricht, zeigt vielleicht folgender Versuch.

Ich untersuchte die in 24 Stunden ausgeschiedene Harnmenge eines Kaninchens vor und nach der Injektion von Hydroxycaffein hinsichtlich ihrer Stickstoffverteilung nach der von Krüger und Schmidt angegebenen Methode. Das Resultat veranschaulicht folgende Tabelle.

Tabelle IX.

	Normaltag	Versuchstag
Gesamt N	0·4636 g	1·0164 g
Phosphorwolframsäureniederschlag-N [berechnet]	0·0721 g	0·3355 g
Phosphorwolframsäurefiltrat-N	0·3914 g	0·6809 g
Harnstoff N	0·3324 g	0·6280 g
Amidosäuren N [berechnet]	0·0590 g	0·0528 g

Zu Beginn des Versuchstages wurde dem Kaninchen 1 g Hydroxycaffein = 0.26 g N subcutan injiziert.

Es ergibt sich aus obiger Tabelle, daß der Gesamtstickstoff um 0·5528 g vermehrt ist. Hiervon fällt dem Phosphorwolframsäurestickstoff 0.2634 g zu, was zwar genau der durch das Hydroxycaffein zugeführten Stickstoffmenge entspricht; doch ergibt sich unter Berücksichtigung der eingetretenen Gesamtstickstoffsteigerung nur eine Zunahme des Phosphorwolframniederschlagstickstoffs um 0·23 g, was aber auch dem größten Teil des gereichten Hydroxycaffeinstickstoffs gleichkommt. Die Vermehrung des Harnstoffstickstoffs kann bei Ermangelung des Stickstoffgleichgewichts und bei Bestehen der diuretischen Wirkung nicht als dieser Auffassung widersprechend angesehen werden. Der Amidosäurenstickstoff war an den beiden Tagen nicht nennenswert verschieden.

Fassen wir die Ergebnisse vorstehender Untersuchungen zusammen, so ergibt sich:

1. Harnsäure wirkt beim Kaninchen diuretisch und in größeren Gaben leicht schädigend auf die Nieren.

2. 3- und 7-Monomethylharnsäure sind Erregungsgifte für das zentrale Nervensystem und haben vorübergehende Anurie, später Polyurie und den Tod zufolge.
3. 1, 3-Dimethylharnsäure wirkt leicht diuretisch ohne Schädigung des Organismus.
4. 1, 3, 7-Trimethylharnsäure (Hydroxycaffein) ruft eine bedeutende Diurese hervor und schädigt auch bei Verabreichung der nötigen großen Einzelgaben den Organismus nicht.

Diese Momente sprechen für die Möglichkeit, das Hydroxycaffein klinisch zu verwenden, und es wäre wünschenswert, daß es von klinischer Seite, die über geeignete Fälle verfügt, weiterer Prüfung zugeführt werde.

5. Ein unbedingter Parallelismus zwischen Nerv-Muskelwirkung und Diurese besteht in der Puringruppe nicht.

III.

Aus der Medizinischen Poliklinik zu Jena.

Versuche über relative Herzklappeninsufficienzen.

Von

Dr. Ernst Magnus-Alsleben,
Assistent.

(7 Kurven.)

Die Frage nach der Entstehung der accidentellen Geräusche am Herzen hat in den letzten Jahren dadurch ein größeres Interesse beansprucht, daß derartige Geräusche bei weitem häufiger gefunden werden als früher; d. h. bei einer Zahl von Herzgeräuschen, die man früher als Zeichen eines Klappenfehlers ansah, fühlt man sich heute, gestützt auf Grund ausgedehnter anatomischer Erfahrungen und genauer klinischer Analysen (Blutdruckmessung, Orthodiagraphie) berechtigt, ein Vitium cordis auszuschließen. Zur Erklärung dieser Geräusche sind in den letzten Jahren von verschiedenen Seiten neue Gesichtspunkte geltend gemacht worden. So weist Lüthje[1]) für die Fälle, wo man das Geräusch am lautesten über der Pulmonalis hört, auf die Möglichkeit von Lageveränderungen zwischen Sternum und Art. pulmonalis hin und nimmt hier eine richtige Pulmonalstenose an, während Albrecht[2]) diese Geräusche im Gegensatz dazu mit einer Dilatation am Conus pulmonalis erklären will. Durch solche umschriebenen Dilatationen an der

---

1) Lüthje, Zur physikalischen Diagnostik am Herzen, speziell über systologische Geräusche an den Valvulae mitrales und pulmonales. Ärztlicher Verein in Frankfurt, 17. XII. 06. Münch. med. Wochenschr. 1907 No. 10 pag. 495 und „Med. Klinik" 1906 No. 16.

2) Albrecht, Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin 1903 pag. 525 ff.

Vorderwand des Conus soll der Blutstrom, der sonst, durch den Conus genau centriert, in die Achse der Pulmonalis hineinschießt, schief aufprallen, dadurch unregelmäßige Wirbel und infolge davon ein Geräusch erzeugen. Wie man sieht, herrscht hier wenig Einigkeit.

Neben diesen Erklärungsversuchen nimmt die Angabe, daß die Geräusche auf relativen Klappeninsufficienzen beruhen, immer noch den breitesten Raum in der Literatur ein. Diese relativen Klappeninsufficienzen mußten im Laufe der Jahre eine recht verschiedene Beurteilung erfahren. Vor 50 Jahren sagte Bamberger[1]) von der relativen Tricuspidalinsufficienz, daß man sich „einiger Zweifel hierüber nicht erwehren könne"; „bezüglich der übrigen Klappen dürfte wohl die relative Insufficienz noch weit weniger durch irgend ein haltbares Faktum unterstützt werden können". Trotz dieser scharfen Abfertigung kamen sie später wieder zu Ehren, so daß Jürgensen[2]) fast 50 Jahre später, im Jahre 1903 kurz und bündig sagte: „Gegenwärtig wird nicht mehr gezweifelt". Hierin befindet er sich wohl mit fast allen Autoren prinzipiell im Einvernehmen. Ueber alle Einzelheiten dabei bestehen freilich mannigfache Differenzen. So will Jürgensen „relative" Insufficienz mit „muskulärer" einfach identifizieren, während Romberg[3]) beide streng scheidet. Romberg meint, daß die „relative" Insufficienz verhältnismäßig selten sei, und nur an Aorta und Tricuspidalis etwas häufiger auftrete, daß die „muskuläre" dagegen fast nur an der Mitralis, dafür hier aber sehr häufig vorkommt. Romberg bezieht auch einen großen Teil der bei normalem Klappenapparat vorkommenden Geräusche auf muskuläre Insufficienzen, während Rosenbach[4]) wiederum eine derartige Insufficienz ebenfalls für zweifellos hält, aber die Geräusche, die man dabei hört, doch nicht davon abhängig macht. Krehl[5]) sagt von den „muskulären" Insufficienzen, daß sie bei weitem häufiger sind, als gemeinhin angenommen wird.

1) Bamberger, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. Wien 1857, pag. 183.

2) v. Jürgensen, Erkrankungen der Kreislauforgane. Klappenfehler. Wien 1903, pag. 20, 22.

3) Romberg, Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. Stuttgart 1906, pag. 53.

4) Rosenbach, Die Krankheiten des Herzens und ihre Behandlung. Wien und Leipzig 1897, pag. 211.

5) v. Krehl, Pathologische Physiologie. Leipzig 1906, pag. 14. Hierselbst s. auch Literatur von Krehl, Romberg, Kelle usw.

Daß bei intakten Klappen eine Insufficienz durch eine Affektion der den Schluß besorgenden Muskelgruppen zustande kommen kann, ist unbestreitbar. Nur bleibt sie manchmal da aus, wo man sie am ehesten erwarten müßte. Ich meine Fälle, wo der Kliniker z. B. bei der Autopsie eines an Sepsis Verstorbenen durch den Befund einer frischen, sogenannten malignen Endocarditis überrascht wird, die keine Geräusche und überhaupt keine Symptome gemacht hatte. Wenn irgendwo, dann wären doch hier die Bedingungen zu einer muskulären Insufficienz gegeben, da ja mit einer solchen Endocarditis sicherlich eine schwere Myocarderkrankung verbunden ist. So fehlt uns leider jeder feste Anhaltspunkt dafür, wie oft wir eigentlich berechtigt sind, eine Insufficienz auf Grund einer Muskelerkrankung anzunehmen. Eine Lösung dieser Frage auf anatomischem Wege, wie Romberg hofft, scheint mir sogar augenblicklich wenig aussichtsreich, da ja vieles von dem, was früher als genügende Grundlage für die Herzschwäche galt, seit Aschoff's [1]) Untersuchungen nicht mehr anerkannt wird.

Eine echte, reine „relative" Insufficienz, wo also die Klappensegel zur Deckung des erweiterten Ostiums einfach nicht mehr ausreichen, darf bei der Größe der Segel doch auch nicht leicht angenommen werden, da ja überdies die Klappensegel an der Herzvergrößerung teilnehmen können.[2])

Ich glaube, daß die Mehrzahl der Autoren, wenn sie von „relativer" oder „funktioneller" Insufficienz reden, eine Kombination von relativer und muskulärer im Auge haben. Die Bedingungen, die meistens zur Annahme einer solchen sogenannten relativen Insufficienz gefordert werden, dürften sein: ein gewisser Grad von Erweiterung der venösen Ostien, verbunden mit einer allgemeinen Schwächung der Muskulatur. Ein derartiges Zusammenwirken, freilich mit Betonung der muskulären Schwäche, erwähnt Krehl[3]) besonders. In dieser erweiterten Fassung scheint nun eine relative Insufficienz für etwas sehr gewöhnliches zu gelten. So betrachtet Henschen[4]) das sog. accidentelle Geräusch schlechtweg als Ausdruck eines ungenügenden Schlusses der Mitral- oder der Tricuspidalklappe, welche in der Regel ihren Grund in einer Dilatation der linken oder der rechten Kammer habe; und in der

---

1) Aschoff u. Tawara, Die heutige Lehre von den pathol.-anatom. Grundlagen der Herzschwäche. Jena 1906.

2) Orth, Lehrbuch der spec. pathol. Anat. 1887. Bd. 1 pag. 200.

3) Lc. pag. 15.

4) Henschen, Über die sog. anämischen accidentellen Herzgeräusche. Zentralblatt f. d. gesamte Therapie 1905, Bd. 23 Heft 6, 7, pag. 20.



allerletzten Zeit spricht z. B. von Ritoók[1]) in einer Arbeit über die Hypoplasie des Arteriensystems von dem Auftreten einer relativen Mitralinsufficienz bei Dilatation des linken Ventrikels als von etwas ganz alltäglichem.

Aus der oben erwähnten völligen Unsicherheit an greifbaren Unterlagen für eine solche Insufficienz resultiert die Berechtigung, uns nach experimentellen Stützen umzusehen. Die Literatur darüber ist nicht groß. Adami und Roy[2]), sowie Johansson und Tigerstedt[3]) haben bei Aortenabklemmung resp. bei Kochsalzinfusion in extremen Fällen eine Insufficienz beobachtet, während v. Frey und Krehl[4]) bei der sehr großen Ueberdehnung, wie sie bei Atemstillstand eintritt, die Klappen schlußfähig fanden. Die Insufficienzen, die Frank[5]) am Froschherzen mit künstlichem Kreislauf bei zu geringen Füllungen sah, und die, welche Jürgensen[6]) und Wolff[7]) bei Luftembolie beobachtet haben wollen, erlauben keine Uebertragung auf die vorliegenden klinischen Verhältnisse. De la Camp[8]) hat weder bei Luftembolie (S. 46) noch bei Kochsalzinfusion (S. 77) eine Insufficienz gesehen. Dahingegen meint er, bei Vagusreizung eine solche beobachtet zu haben, freilich nur auf Grund eines dabei aufgetretenen systolischen Geräusches. (S. 41.)

Als untrügliches Zeichen für eine Insufficienz der Tricuspidalis galt bisher der, ja ziemlich häufig beobachtete, systolische Venenpuls. Untersuchungen von Theopold[9]) aus der hiesigen Poliklinik haben indessen zu Zweifeln geführt, daß ein systolischer Venenpuls tatsächlich eine Tricuspidalinsufficienz eindeutig beweist; denn lediglich durch Erlahmen der Vorhofstätigkeit können bei schlußfähiger Tricuspidalis

---

1) v. Ritoók, Uber die Hypoplasie des Arteriensystems. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 61 Heft 1, 2, 1907, pag. 50.

2) Adami u. Roy, Remarks on Failure of the heart from overstrain. The british medical journal 1888. Volum II pag. 1321.

3) Johansson u. Tigerstedt, Über die gegenseitigen Beziehungen des Herzens und der Gefäße. Skandinav. Archiv f. Physiologie 1889, Bd. 1 pag. 331.

4) v. Frey u. Krehl, Unters. üb. d. Puls. Arch. f. Anat. u. Physiol. pg. 31. 1890.

5) Frank, Dynamik des Herzmuskels. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 32, pag. 385.

6) Jürgensen, Luft im Blut. Klinisches und Experimentelles. Arch. f. klin. Med., Bd. 31, 1882, pag. 441.

7) Wolff, Experimentelle Studien über Luftemolie. Virchows Arch. 174, 1903, pag. 454.

8) De la Camp, Experimentelle Studien über die akute Herzdilation. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 51, Heft 1 u. 2.

9) Theopold, Ein Beitrag zur Lehre von der Arythmia perpetua. I.-D. Jena 1907.

systolische Venenpulse auftreten. Ferner haben Bönninger[1]) und Wenckebach[2]) auf das nicht seltene Vorkommen von Extrasystolen, die von der Atrioventrikulargrenze aus sich nach Vorhof und Kammer gleichmäßig fortpflanzen, und also ebenfalls systolische Venenpulse ohne Insufficienz erzeugen, hingewiesen. Nachdem also ein Moment, welches bisher als wesentliche Stütze für die Existenz dieser Klappeninsufficienzen gegolten hatte, einen Teil seiner Beweiskraft hat einbüßen müssen, erschien es angezeigt, die Bedingungen, unter denen eine anatomisch intakte Klappe überhaupt insufficient werden kann, einer eingehenden experimentellen Prüfung zu unterwerfen. Ich habe deshalb im letzten Winter auf Anregung von Herrn Prof. Gerhardt hierüber Versuche angestellt, um zu prüfen, ob die Annahme vondem häufigen Vorkommen relativer Insufficienzen experimentell zu stützen ist oder nicht.

Die Versuche wurden an Kaninchen und Hunden in Urethan-Aether- resp. Morphium-Aether-Narkose vorgenommen. In der einen Serie von Versuchen wurde der Aortenstamm vor dem Bogen durch Zuziehen einer darumgeschlungenen Ligatur fest comprimiert, um so die Schlußfähigkeit der Mitralis beim Arbeiten gegen erhöhte Widerstände zu prüfen. In einer zweiten Serie wurden große Mengen Kochsalzlösung intravenös injiciert, wodurch für beide Ventrikel eine Erhöhung der Widerstände und eine Vergrößerung des Schlagvolumens erzielt wurde. Einigemale wurde auch beides kombiniert. Zur Prüfung der Tricuspidalis wurde eine Pulskurve von der Vena jugularis und eine von der Art. carotis vermittelst des Hürthleschen Apparates geschrieben. Für die Beobachtung an der Mitralklappe wurde eine Kanüle in die Arteria carotis eingeführt und (bei der 1. Versuchsreihe) bis in die Aorta ascendens vorgeschoben, und nach Thoraxeröffnung eine zweite in den linken Vorhof eingebunden. Das Auftreten einer Insufficienz mußte sich jetzt un bedingt durch systolische Venenpulse in dem Stromgebiet oberhalb der Klappe verraten.

Der Einwand, der Schlitz in der Klappe sei vielleicht so klein gewesen, daß das Rückströmen des Blutes in der Kürze der Zeit nicht stark genug war, um sich durch einen Ausschlag am Apparat zu erkennen zu geben, ist nicht stichhaltig. Denn eine solche Insuffizienz hätte vielleicht theoretische, aber sicher keine klinische Bedeutung. Was an einer Klappeninsufficienz interessiert, sind die Folgeerscheinungen für den übrigen Kreislauf, ob also, wie Krehl[3]) sich ausdrückt, ein Quantum Blut einen falschen Weg nimmt. Wo dies nicht in nachweisbarer Menge der Fall ist, da brauchen wir im klinischen Sinne nicht von einer Insufficienz zu reden.

1) Bönninger, Pathologie des Herzschlages. Deutsch-med. Wochenschr. 1907, No. 9, pag. 332.

2) Wenckebach, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1907.

3) Krehl, in v. Mehring: Lehrbuch der Inneren Medizin. p. 346, 1907.

In diesen sämtlichen Versuchen kam es nun bei Hunden und Kaninchen kein einziges Mal zu einem systolischen Puls. Bei den Experimenten an offenem Thorax sahen wir, wie das Herz infolge der übergroßen Füllungen sich ganz enorm ausdehnte; sein systolischer Querdurchmesser mag den gewöhnlichen diastolischen noch übertroffen haben, aber ein Zurückströmen des Blutes wurde nie beobachtet. Die Abklemmung und die Transfusion wurde einige Male bis zum Erlahmen des Herzens fortgesetzt. Es traten dann Arhythmieen und vorübergehende Stillstände auf, aber so lange überhaupt noch eine Kontraktion zustande kam, taten die Klappen ihre Schuldigkeit. Ebensowenig gelang es bei Vagusreizung und bei tötlicher Digitalisvergiftung, eine Insufficienz zu erzielen.

In der Narkose und in den kleinen Blutverlusten bei der Operation waren ja Momente gegeben, deren Einfluß noch begünstigend auf das Zustandekommen einer Insufficienz hat mitwirken müssen; trotzdem läßt sich gegen alle diese Versuche einwenden, daß sie ja nur die Schlußfähigkeit bei akuter Überdehnung an einem vorher völlig gesunden Herzen dargetan hätten. Es wurden deshalb weitere Versuche mit künstlich krankgemachten Tieren vorgenommen. Um zunächst den Einfluß von Verfettung zu prüfen, wurden Kaninchen mit Phosphor vergiftet. Ich möchte hierbei bemerken, daß eine Verfettung mit Pulegiumöl, mit dem Rosenfeld[1]) an Hunden eine außerordentlich prompte Wirkung erzielt hat, an Kaninchen nicht gelang. Es wurde Phosphor als Emulsion (0,05 ad 100,0) gereicht und auf diese Weise innerhalb von 4 Tagen bis 0,03 g verabfolgt. Die Klappen trotzten denselben Anforderungen wie bei gesunden Tieren. Dasselbe zeigte sich nach intravenöser Injektion von Pyocyanase[2]). Trotzdem die Tiere äußerlich keine deutlichen Krankheitssymptome zeigten, bewiesen die zu einem anderen Zwecke vorgenommenen Stoffwechseluntersuchungen eine schwere Störung der Gesundheit. Also auch hier, wo tatsächlich eine Dilatation und eine Schwächung des Herzmuskels zusammentrafen, konnte keine Insufficienz erzielt werden.

Um eine andere Art von Schädigung des Herzmuskels herbeizuführen, wurde eine künstliche Aorteninsufficienz gesetzt. Die Versuche wurden dann 4—14 Tage später, also stets vor dem vermutlichen Zustandekommen völliger Kompensation, ausgeführt. Die

1) Rosenfeld, Studien über Organverfettung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 55, Heft 4, 5 1906, pag. 355—357.

2) Herr Dr. Konrich vom hiesigen Hygienischen Institut war so freundlich, dieselbe zur Verfügung zu stellen.

Sektionen ergaben meistens, daß um die Perforationsstelle herum kleine warzige Knötchen saßen; diese bewiesen die Anwesenheit von frischen entzündlichen Prozessen im Herzen. Es wurden fünf derartige Versuche vorgenommen; einmal bei einem Hunde, viermal bei Kaninchen. Bei dem Hunde, sowie bei 2 Kaninchen konnte trotz Aortenabklemmung und Transfusion mit voller Sicherheit beobachtet werden, daß die Vorhofskontraktionen vom Beginn des Versuches bis zum Schluß präsystolisch blieben. Bei einem Kaninchen schrieb der Vorhof eine von dem gewöhnlichen durchaus abweichende Kurve. Die Anstiege erfolgten sicher nicht vor der Systole des Ventrikels, doch fielen sie auch nicht genau mit ihr zusammen, sondern stiegen erst nach der Systole an. Ich kann diesen Versuch deshalb nicht als beweisend für eine Schlußunfähigkeit der Mitralis gelten lassen. In einem Versuche jedoch, wo am Anfang die Anstiege der Vorhofskurve deutlich denen des Ventrikels vorangingen, fielen sie nach Kochsalzinfusion, bei denen das Herz sich enorm ausdehnte, unzweideutig zusammen. Dieser Versuch unterschied sich von allen übrigen durch die bedeutende Höhe des Druckanstieges im Vorhof (bis 60 mm). Diese starke Überdehnung, im Verein mit der akuten Endocarditis und der noch unkompensierten Aorteninsufficienz haben also in diesem einen Versuche tatsächlich gereicht, eine funktionelle Insufficienz zu erzeugen. Daß hier extreme Verhältnisse vorlagen, braucht kaum besonders betont zu werden.

In ganz ähnlicher Weise trat sichere Mitralinsufficienz ein, als bei einem Kaninchen, bei dem durch ca. 14tägige Adrenalininjektion Arterienwandverdickung und Hypertrophie des linken Ventrikels erzeugt war [1]), der Aortenstamm umschnürt wurde. Auch hier trat die Insufficienz erst auf, nachdem der Aortendruck ca 150, der Vorhofdruck ca. 40 mm Hg erreicht hatte; letzterer stieg weiterhin noch bis 55 mm.

Das Resultat der Untersuchungen ist also folgendes: Die Möglichkeit einer relativen Insufficienz der Vorhofsklappen kann nicht geleugnet werden, doch ist eine solche im Experiment nur unter ganz extremen Bedingungen zu erzielen. In der Regel gelingt es weder durch abnorme Füllungen, noch durch Aortenabklemmung, eine Insufficienz der Mitralis und Tricuspidalis hervorzurufen, selbst nicht bei vorher krankgemachten Tieren. Wenn diese Experimente einen Schluß auf klinische Verhältnisse erlauben, so muß man die relative Insufficienz

[1]) Das Tier entstammt einer Versuchsreihe, welche Herr Professor Grober im Laboratorium der hiesigen medizinischen Klinik durchführte. Für die freundliche Überlassung des Tieres zu meinem Versuch bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.



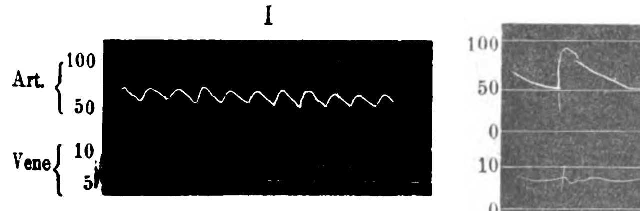
für mindestens recht selten halten und wird sie zur Erklärung eines so häufigen Vorkommnisses, wie es die accidentellen Geräusche darstellen, nur in beschränktem Maße heranziehen.

Auszug aus den Versuchsprotokollen.

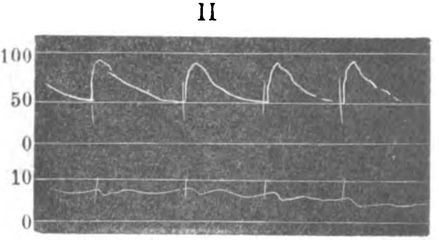
An Stelle von ausführlichen Versuchsprotokollen gebe ich nur folgende Kurven wieder.

Versuch No. VI 14. 12. 06. Kaninchen, Kochsalzinfusion. Kanüle in Art. carotis und in V. jugularis (siehe Kurve I). Die Zacken der Venenkurve gehen im Beginn des Versuches denen des Ventrikels deutlich voran; nachdem ca. 300 ccm Kochsalzlösung infundiert waren, kam es zu entsprechenden Anstiegen des Druckes, aber die Pulse blieben präsystolisch (siehe Kurve II).

I

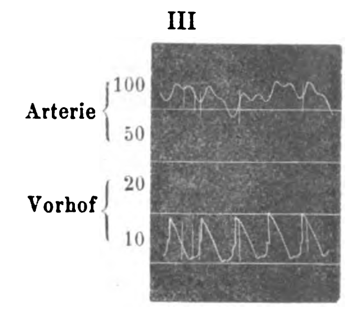


II

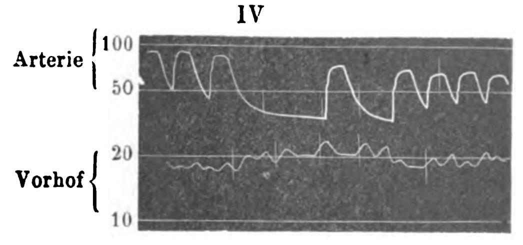


Versuch No. XX, 25. 3. 07. Kaninchen, dem vor 5 Tagen durch Einführen einer Sonde durch die Carotis eine Aortenklappe durchstoßen war. Die Sektion zeigte an der Perforationsstelle kleine warzige Auf-

III

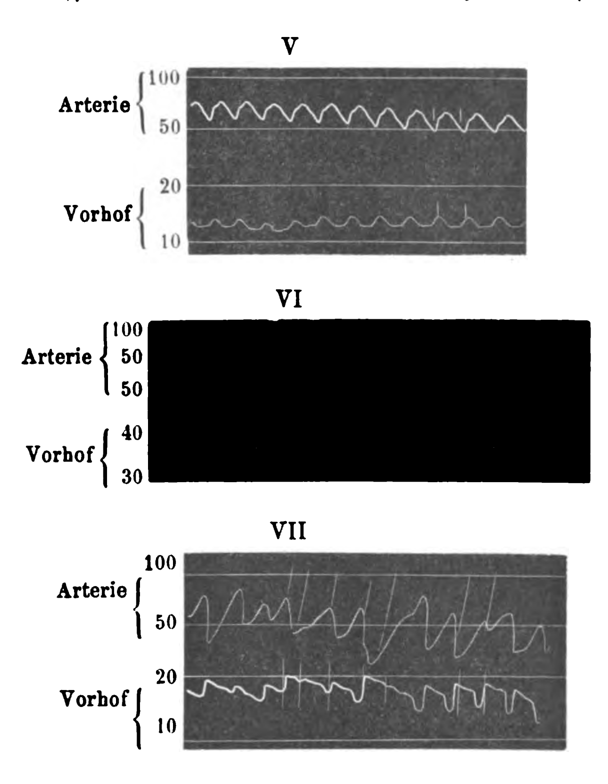


IV



lagerungen. Kurve III zeigt die präsystolischen Anstiege im Beginn des Versuches, Kurve IV dasselbe am Ende kurz vor dem Exitus.

Versuch No. XIX 23. 3. 07 Kaninchen. Durchstoßung der Aortenklappe vor 5 Tagen. Die Vorhofspulse, die am Anfang präsystolisch waren (Kurve V), werden nach Kochsalzinfusion systolisch (Kurve VI).



Versuch No. XIV 25. 2. 07. Kaninchen. Künstliche Aortenklappeninsufficienz. Die Vorhofspulse zeigen teilweise starkes systolisches Einsinken und postsystolische Anstiege (Kurve VII).

Die Arythmieen sind teilweise absichtlich durch Vagusreizung hervorgerufen, um die Deutung der Kurven zu sichern.

IV.

Aus der medizinischen Poliklinik zu Jena.

Zum Mechanismus der Mitralklappe.

Von
Dr. Ernst Magnus-Alsleben,
Assistent.

(Mit 1 Abbildung im Text und Tafel 1.)

Bei Untersuchungen über relative Klappeninsufficienzen habe ich einige Beobachtungen über den Mechanismus des normalen Klappenschlusses angestellt. Die früher herrschende Ansicht, daß die Mitral- und Tricuspidalklappen bei der Systole wie ein Conus nach unten gezogen werden und sich nur an den Rändern berühren, ist wohl allgemein verlassen. Koesters[1]) Anschauung, nach der sie einen in Längsfalten gelegten, sehr engen und spitzen Trichter bilden und nicht als Segel- sondern als Schlauchventil wirken, scheint überhaupt keine Anhänger gefunden zu haben. Dagegen erfreut sich die von Krehl[2]) und Hesse[3]) vertretene Lehre, nach der die Klappensegel in der Systole einen Knick machen und sich in ihrem unteren Teil flächenhaft aneinanderpressen, allgemeiner Anerkennung. (s. Textfig.) Da das Spiel der Klappen im Leben der direkten

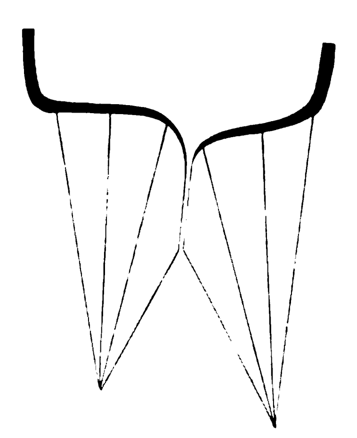
---

1) Koester, Einige Fragen zur Anatomie und Physiologie des Herzens. Sitzungsber. der niederrh. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Bonn am 20. 11. 1893.

2) Krehl, Die Mechanik der Trikuspidalklappe. Archiv für Anat. und Physiol. Phys. Abt. 1889, pag. 289. — Beiträge zur Kenntnis der Füllung und Entleerung des Herzens. Abhandl. d. mathem. phys. Klasse d. königl. sächs. Gesellsch. d. Wissensch. zu Leipzig 1891, pag. 359.

3) Hesse, Beiträge z. Mech. d. Herzbeweg. Archiv f. Anat. u. Physiol. anat. Abt. 1880, pag. 328.

Beobachtung niemals zugängig zu machen ist, sind wir gezwungen, entweder im Experiment die Einwirkungen der normalen Strömungsverhältnisse nachzuahmen, oder, aus in bestimmten Phasen fixierten Herzen zu erraten, wie sich wohl die Klappensegel bei ihrer Tätigkeit verhalten mögen. Ich habe zunächst den letzteren Weg beschritten und mich dabei vorerst auf die Mitralis beschränkt, da die Verhältnisse für diese Methode hier einfacher liegen. Zur Konservierung bediente ich mich des Formols, da dasselbe besser als andere Fixationsmittel die natürlichen Formen ohne jede Schrumpfung bewahrt.



Schema nach Krehl.

Warmes Formol (37°, 5 proz. Lösung) wirkt auf überlebende Muskulatur als mächtiger Reiz. Wenn man ein noch pulsierendes Herz in eine solche Lösung hineinhängt, zieht es sich einigemale ganz kräftig zusammen; das darin befindliche Blut spritzt im Strahl aus Aorta und Pulmonalis heraus. Nach wenigen Schlägen bleibt es dann in fest kontrahiertem Zustande stehen und behält diese Form genau bei. Daß dieser Kontraktionszustand mit der „Systole“ identisch ist, kann ich natürlich nicht beweisen. Aber da wir ja eine andere Art der Bewegung als die Systole am Herzmuskel überhaupt nicht kennen und durch alle Reize (chemische, mechanische, elektrische) immer nur diese eine Bewegung auslösen können, darf ich wohl annehmen, daß dieser Formolkontraktionszustand sich von der Systole nicht qualitativ unterscheidet; ob er ihr quantitativ genau gleicht, oder ob er ein Zuviel resp. ein Zuwenig darstellt, weiß ich nicht. Zu diesen Versuchen nahm ich Hunde-, Kaninchen- und Kalbsherzen. Zum Vergleich zog ich auch eine Anzahl von menschlichen Herzen heran. Dieselben waren möglichst rasch nach dem Tode sorgfältigst in 5 proz. Formol gehängt und mir dann unaufgeschnitten zugesandt. Ich verdanke dieselben dem liebenswürdigen

Entgegenkommen meines früheren Chefs, Herrn Professor Jores in Cöln, dem ich dafür meinen allerergebensten Dank abstatten möchte. Diese Herzen standen natürlich nur teilweise in straffem Kontraktionszustand; einige aber, die offenbar gerade während der stärksten Totenstarre fixiert waren, boten alle Charakteristika der Systole. Da überdies die Befunde mit den an lebenswarm eingelegten Tierherzen erhobenen übereinstimmten, darf ich sie wohl mit heranziehen.

Nach einer Reihe von Tagen habe ich dann die Herzen parallel zur Vorderfläche mitten durch beide Ventrikel hindurch aufgeschnitten, sodaß man linkerseits einen Längsschnitt durch Vorhof, Kammer und einen möglichst großen Teil der Aorta zu sehen bekam. (s. Tafel I.) Ich fand nun den von Krehl und Hesse beschriebenen Knick in den Segeln hierbei nicht deutlich ausgeprägt; doch mag dies daran liegen, daß der Druck des Blutstroms, der im Leben die Segel schwellen läßt, hier fehlte. Dahingegen fand ich ihn sehr schön bei folgender Versuchs-Anordnung: Ich ließ durch die Aorta in ein ganz frisches Kalbsherz unter geringem Druck aus einem Trichter Gelatine einlaufen und beließ zunächst das Herz mit dem Trichter durch einen Schlauch weiter in Kommunikation. Die flüssige Gelatine bildete also nicht, wie es beim Abbinden der Aorta passieren würde, ein starres und unüberwindliches Hindernis, sondern konnte, wenn sich der Ventrikel zusammenziehen wollte, nach oben ausweichen. Durch Einhängen des Ganzen in warmes Formol erzwang ich nun eine Kontraktion. Die allmählich hartwerdende Gelatine half dann noch, die Segel in ihrer Form zu fixieren. Auf einem Längsschnitt trat jetzt eine Knickung in beiden Segeln unverkennbar zu Tage. Freilich kann ich mich des Eindruckes nicht erwehren, daß die Flächen, mit denen sich die Segel aneinanderpressen, nur recht klein sind; nicht so groß, wie man nach den bekannten Abbildungen den Eindruck bekommen könnte.[1]) Wenn man z. B. den Ventrikel von der Aorta nur leicht anfüllt, sieht man bei der Betrachtung vom Vorhof aus, daß sich beide Segel in den Vorhofraum hineindrängen, ja daß sie sich manchmal wie ein Luftkissen vorwölben. Bei den geringen Dimensionen des kleinen Segels bleibt hierbei also ja nur ganz wenig Fläche übrig, um sich an das Aortensegel zu legen.

Während ich hiermit im ganzen nur längst Bekanntes bestätigt fand, läßt die oben angegebene Art der Schnittführung einen Punkt sehr deutlich in die Augen springen, der mir nicht genügend gewürdigt

1) Siehe Tafelfigur bei Krehl, Mech. d. Trikuspidalklappe l. c.

zu werden scheint; ich meine die spezielle Rolle, die jedem der beiden Klappensegel für sich bei der Systole zufällt. Daß sie nicht einfach symmetrisch aneinanderschlagen, ist nach ihrer verschiedenen Größe und der verschiedenen Art ihres Ansatzes selbstverständlich. Doch müssen wir zum Verständnis ihrer Funktion vor allem ihre Befestigung noch einmal näher ins Auge fassen.

Das äußere (hintere, kleine) Mitralsegel ist ganz kurz und kann deshalb größere Exkursionen selbständig gar nicht ausführen; es setzt sich aber an der ca. halben äußeren Cirkumferenz des Atrioventrikularringes an. Dieser ist nun einer großen Lokomotion fähig; er geht nämlich während der Systole ein erhebliches Stück in horizontaler Richtung an die Mittellinie des Herzens heran; das kleine Segel wird dementsprechend in seiner Gesamtheit nach innen geführt. Das große, vordere sog. Aortensegel der Mitralis ist vielmals länger, dafür fehlt ihm aber die umschriebene feste Ansatzlinie, wie sie das kleine Segel an dem Atrioventrikularring besitzt. Es geht nämlich ohne scharfe Grenze in den lateralen Teil der Aortenwand über. Die äußersten Streifen des großen Segels setzen sich freilich meistens noch mit an dem Atrioventrikularring an. Ich glaube deshalb, auch noch aus einem später zu erwähnenden Grunde, daß man das kleine Segel samt den beiden Randpartieen des großen als eine funktionelle Einheit ansehen darf, dem dann der große breite Mittelstreifen des Aortensegels als Einheit für sich gegenübersteht. Wenn ich im folgenden kurzweg von dem Aortensegel rede, möchte ich damit also nur den mittleren, tatsächlich in die Aortenwand übergehenden Teil des Aortensegels meinen; bei der Bezeichnung „kleines Segel" schließe ich dann die Randstreifen des Aortensegels, welche ja ebenfalls kurz sind, und sich fest am Atrioventrikularring ansetzen, ohne weiteres mit ein.

Bei einem so verschiedenen Bau erscheint mir die Fragestellung, welchem von beiden Segeln bei der Systole wohl die Hauptrolle zufiele, nicht richtig. Daher kommt es wohl auch, daß die Autoren, die diese Frage kurz beantworten wollen, sich genau widersprechen. Hesse [1]) sagt, daß der Hauptanteil an dem Verschluß der Vorhofsöffnung dem vorderen Segel der Mitralis zukommt und Albrecht [2]) meint, daß der Wandzipfel (d. i. der hintere) der eigentlich aktive ist.

1) Hesse, l. c. pag. 345.

2) Albrecht, Der Herzmuskel und seine Bedeutung für Physiologie, Pathologie und Klinik. Berlin 1903, pag. 514.



Meine Präparate scheinen mir folgendes zu demonstrieren: Beide Segel, die während der Diastole in den sich füllenden Ventrikel schlaff hinunterhingen, sind noch vor Beginn der Systole durch die Muskelkräfte ihrer Umgebung resp. durch die Strömung des Blutes (d. h. mehr passiv als aktiv) in eine neue Stellung gebracht worden. Von hier aus haben sie nun die Strömung ihrerseits zu regulieren. Das kleine Segel ist an die Mittellinie herangeführt und steht etwas quer zur Längsachse des Ventrikels. (s. Tafel Ia.) Das große Segel hat nur eine kleine Schwenkung ausgeführt, sodaß es in seinem unteren Teil schräg, in seinem oberen dagegen fast parallel zur Septumwand liegt. Mit seiner Vorhofsfläche grenzt es gemeinsam mit dem kleinen Segel den Vorhof ab; seine Ventrikelfläche bildet zusammen mit der gegenüber liegenden Konkavität der Septumwand ein Rohr, das sich kontinuierlich in die Aorta fortsetzt. (Tafel Ib.) In der Diastole hatte der linke Ventrikel die Endstation des kleinen Kreislaufs gebildet. In der Systole dient er als Anfangsstation für den großen. Die Kommunikation mit dem linken Vorhof muß deshalb abgebrochen, eine Verbindung mit der Aorta offen sein. Die Umschaltung nun, durch welche die Wirksamkeit des linken Ventrikels vom Vorhof weg auf die Aorta hin gelenkt wird, besorgt das große Segel allein, den Abschluß nach dem Vorhof vollführen beide gemeinsam.

Noch eine andere Beobachtung, die ich im Gegensatz zu den bisherigen Angaben regelmäßig machen konnte, sei gleich erwähnt. Es heißt immer schlechtweg, daß die Klappensegel wie ein Faltenfilter zusammengelegt sind. Ich habe nun diese Faltung an dem kleinen Segel regelmäßig deutlich gefunden; an dem großen Segel war sie niemals recht ausgeprägt oder höchstens an den alleräußersten Streifen. Daß diese äußersten Randstreifen des großen Segels meistens ebenfalls gefaltet waren, darf wohl als Stütze dafür gelten, daß ich sie dem kleinen Segel funktionell zugeteilt wissen möchte. Denn mit der angenommenen Art der Arbeitsteilung stimmt die Verteilung der Faltenbildung sehr gut überein; einem festem Verschluß kommt eine Faltung sicher zu statten; als bloße Leitfläche wirkt das große Segel besser, wenn es glatt ist.

Für pathologische Verhältnisse ergeben sich aus diesen Betrachtungen 2 Gesichtspunkte: 1.) Eine muskuläre Insufficienz der Mitralis kann zustandekommen, wenn das kleine Segel nicht vorschriftsmäßig an das große herangeführt wird. Das große kommt hierbei viel weniger in Frage. Ich kann in dieser Hinsicht den Ausführungen von Albrecht[1])

1) Albrecht, l. c. pag. 516.

vollkommen beipflichten. 2.) Die Rolle, die kleine Verdickungen in den Mitralsegeln spielen, kann etwas schärfer präzisiert werden. Es ist von klinischer Seite wiederholt schon betont, daß sie für das Zustandekommen einer richtigen organischen Insufficienz durchaus in Frage kommen. Aus der Beobachtung des Klappenmechanismus ergibt sich, daß sie in zweierlei Hinsicht stören können, entweder dadurch, daß sie der Faltenbildung am kleinen Segel im Wege stehen, oder dadurch, daß sie der Bildung des Knickes hinderlich sind. Ob sie im konkreten Falle für eine derartige Störung verantwortlich gemacht werden können oder nicht, wird wohl meistens schwer zu entscheiden sein. Die Schließprobe für die Mitralis, wie sie Schabert[1]) angibt, wird hier vielleicht manches klären.

Das Rohr, welches durch das glatte Aortensegel und die ebenfalls glatte gegenüberliegende Septumwand (die Stromrinne, wie Oestreich[2]) diesen Teil genannt hat) gebildet wird, ist zwischen Aorta und Ventrikel gewissermaßen als Verbindungsstück eingeschaltet. Es beteiligt sich nicht mit an der Pumparbeit des Ventrikels. Indem es sich von unten nach oben etwas verjüngt, fängt es das aus der Kammer geschleuderte Blut auf, dirigiert es in die Aorta hinein und gehört somit während der Austreibungszeit eigentlich funktionell zum Anfangsteil der Aorta. (s. Tafel I.) All das, was also in der Aorta und den übrigen Gefäßen durch die Strömung des Blutes an Schädigungen auftritt, kann hier bereits zur Wirksamkeit kommen. So machen z. B. die so häufigen weißen Flecken, welche gerade nur an der Kammerseite des großen Mitralsegels vorkommen, der Deutung Schwierigkeiten. Beitzke[3]) hat auf dieselben hingewiesen und ist dafür eingetreten, daß sie nicht entzündlichen, sondern degenerativen Ursprungs sind. Er will sie von der Endokarditis streng getrennt wissen und mechanische Momente für ihre Entstehung heranziehen. Freilich denkt er hierbei an grobmechanische Insulte, wie Zerrungen durch Sehnenfäden (l. c. S. 355) und dergl. Vielleicht lassen sich Erkrankungen hier dem Verständnis näher führen, wenn man sich vor Augen hält, daß dieser Teil des Ventrikels eben in der Austreibungszeit der Aortenbahn angehört und nicht der Ventrikelhöhle. Wir müssen an Dinge denken, welche in den Gefäßen zu

1) Schabert, Die Schließprobe an der Mitralis. Zentralblatt für allg. Pathol., Bd. 18 No. 2, 1907.

1) Oestreich, Das Verhalten der linken Herzkammer bei Erkrankungen der Valvula mitralis. Virch. Arch. 151, 1898, pag. 180, 196.

3) Beitzke, Über die sog. weißen Flecken am großen Mitralsegel. Virch. Arch. 161, 1901, pag. 343.

degenerativen Prozessen führen, ich meine Erhöhung des Blutdruckes und dergl. funktionelle Momente, wie sie als Ursache der Arteriosklerose gelten. Daß histologisch immer genaue Uebereinstimmung mit der echten Arteriosklerose besteht, ist hierfür gar kein Erfordernis, denn ein und dieselbe Krankheit mag ja ihre Form ein wenig ändern, wenn sie einen etwas anderen Boden befällt; ihr Wesen bleibt deshalb das gleiche.

Nach diesen Beobachtungen möchte ich also die Verschiedenheit in der Beteiligung der beiden Mitralsegel am Klappenschluß etwas nachdrücklicher betonen, als es gewöhnlich geschieht. Ich möchte darauf hinweisen, daß bei der Umschaltung des Ventrikels aus seiner Funktion während der Diastole in die der Systole das kleine Segel gemeinsam mit dem unteren Teile des großen die Kommunikation nach rückwärts, das heißt nach dem Vorhof abbricht, das große Segel außer der Beteiligung am Vorhofsabschluß die Verbindung mit der Aorta bewerkstelligt.

Dieses große Segel wirkt zusammen mit der gegenüberliegenden Septumwand als Verbindungsstück zwischen Ventrikelhöhle und Aorta. Es dient als Ausflußrohr und deshalb sind pathologische Prozesse hier unter diesem Gesichtspunkt zu deuten und zu bewerten.

Erklärung der Tafelfigur.

Herz eines ca. 5 Wochen alten Kalbes. Beide Ventrikel wurden sofort nach der Schlachtung von der Aorta resp. Pulmunalis her unter leichtem Druck mit einer 10 prozentigen Gelatinelösung gefüllt und das Herz dann durch Einhängen in warmes Formol zur Kontraktion gebracht. Längsschnitt parallel zur Vorderfläche durch Vorhof, Kammer und Aorta. Man sieht das kleine Segel (a), welches ganz kurz ist und sich am Atrioventrikularring ansetzt; das große Segel (b), vielmals länger, welches in den lateralen Teil der Aortenwand übergeht. Mit der gegenüberliegenden Septumwand bildet es einen Trichter, welcher in die Aorta leitet.

V.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über das Auftreten der Lackfarbe in Blutkörperchensuspensionen unter dem Einflusse der Wärme.

Von

Dr. **Oskar Gros**,
Assistent am Institut.

I. Einleitung und Vorversuche.

In seiner Arbeit „Über das Lackfarbenwerden der roten Blutkörperchen [1]" hat Köppe den Einfluß der Temperatur auf das Lackfarbenwerden von Blutmischungen studiert. Köppe beobachtet, daß in den meisten Fällen Erwärmen der in einer osmotisch indifferenten Lösung aufgeschwemmten Blutzellen über 65—68° Auflösung derselben zur Folge hat. Die Temperatur, bei der dies Lackfarbenwerden auftritt, nennt Köppe den Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen.

Über die Konstanz dieses Punktes sagt Köppe folgendes [2]: „Als „Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen", das ist die Temperatur, bei welcher die roten Blutscheiben schmelzen und das Blut resp. die Blutaufschwemmung lackfarben wird, wurde 68° C so oft beobachtet, daß ich anfangs geneigt war, den Schmelzpunkt als einen konstanten anzusehen. Weitere Untersuchungen, über welche ich gesondert berichten werde, ergaben, daß der Schmelzpunkt der roten Blutscheiben schwankt, wenn auch in geringen Grenzen und zwar auch bei demselben Individuum".

1) Pflügers Archiv 99 pag. 33 u. ff.
2) loc. cit. pag. 53.

Es ist mir nicht möglich gewesen, in der Literatur weitere Angaben von Koeppe über die Konstanz bezw. über das Schwanken dieses „Schmelzpunktes" zu finden.

In der gleichen Arbeit sowie in einem auf dem Kongresse für innere Medizin gehaltenen Vortrage 1904[1]) berichtet Köppe über den Einfluß, den verschiedene Substanzen, besonders Narkotika, auf den Schmelzpunkt der roten Blutkörperchen haben. Besonders interessant sind hier die Versuche, die das verschiedene Verhalten der Blutscheiben vor und nach einer Äthernarkose zeigen. Die Unterschiede sind hier so groß, daß man es offenbar mit einer äußerst empfindlichen Reaktion zu tun haben müßte, die geeignet wäre, auch ganz geringe Veränderungen und Schädigungen der Erythrozyten erkennen zu lassen.

In dem erwähnten Vortrage berichtet ferner Köppe über eine weitere Methodik der Blutuntersuchung, nämlich der Ermittelung des Koagulationspunktes, d. i. der Temperatur, bei welcher die roten Blutscheiben koagulieren.

Ich beabsichtigte diese Methoden zu benützen, um den Einfluß einiger Gifte und Arzneimittel auf das Blut zu studieren. Zu Beginn meiner Versuche stieß ich jedoch auf Unregelmäßigkeiten, die mich erkennen ließen, daß die Annahme Köppes von einem „Schmelzpunkt" und von einem „Koagulationspunkt" der roten Blutscheiben nicht richtig ist.

Köppe nimmt an, daß das Lackfarbenwerden des Blutes nur durch die Temperatur bestimmt wird, daß, falls die Schmelztemperatur nicht erreicht wird, es gleichgültig ist, wie lange gewartet wird. Dies ist aber ein Irrtum. Man erhält Lackfarbenwerden des Blutes auch bei Temperaturen, die weit unter den von Köppe angegebenen Schmelztemperaturen liegen, wenn man nur lange genug wartet. Das gleiche ist mit dem Koagulieren der Blutlösungen der Fall.

Man beobachtet beim Lackfarbenwerden der Blutmischungen ganz bestimmte gesetzmäßige Beziehungen zwischen der Temperatur und der Zeit, in der bei der betr. Temperatur die Blutmischungen lackfarben werden.

So ergab z. B. ein Versuch folgendes Resultat:

Vers. 1. Kaninchenblut in 1·42 Proz. Natriumsulfatlösung aufgeschwemmt. T Temperatur, t Zeit in Minuten, nach welcher die Mischung bei der Temperatur T lackfarben wird.

1) Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin Leipzig 1904.



T	t
59°	19 1/2
57·5°	30
56°	48

Vers. 2. Das gleiche Blut in 0.9 Proz. Chlornatriumlösung aufgeschwemmt.

T	t
59°	18
57·5°	27
56°	43

Läßt man die Blutmischungen längere Zeit in Thermostaten von der angegebenen Temperatur stehen, so beobachtet man, daß Koagulation eintritt. Die Zeiten, nach denen dies erfolgt, habe ich nicht genauer untersucht, da ich mich im Folgenden nur mit dem Lackfarbenwerden der Blutmischungen beschäftigen werde.

Durch diese Versuche ist aber das Fundament, auf dem die Untersuchung aufgebaut werden sollte, zerstört. Es war deshalb nötig, die Untersuchungen über das Lackfarbenwerden der Blutmischungen in der Wärme von Neuem aufzunehmen und zunächst zu untersuchen, ob konstante Verhältnisse hier vorliegen und wie weit sich dieselben durch äußere Verhältnisse beeinflussen lassen.

Im Folgenden soll eine Methode hierfür beschrieben und die Fehlerquellen derselben untersucht werden. Auf die Literatur werde ich bei meinen nächsten Publikationen, die einige Fragen, die sich mit dieser Methode entscheiden lassen, behandeln sollen, näher eingehen.

II. Versuchsanordnung.

Vorversuche zeigten, daß auch unter scheinbar konstanten äußeren Bedingungen (gleiche Menge der Blutmischung, gleiche indifferente Lösung, gleiche Konzentration des Blutes und konstante Temperatur) sich keine konstanten Zeitwerte für das Lackfarbenwerden der Blutmischung ergaben.

Die Frage, die zunächst entschieden werden sollte, war die, ob diese Inkonstanz durch kleine Verschiedenheiten der Versuchsbedingungen hervorgerufen waren, bezw. den Einfluß zu studieren, den die einzelnen oben angegebenen Faktoren ausüben.

Für die Methode der Untersuchung waren zwei Wege gegeben.

Entweder man kann die Temperatur beobachten, bei der die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens unendlich groß wird, oder

man kann bei konstanter Temperatur arbeiten und beobachten, nach welcher Zeit bei der betreffenden Temperatur Lackfarbenwerden eintritt. Es ergibt sich dies aus der in den Vorversuchen gefundenen Tatsache, daß das Lackfarbenwerden der Blutlösungen eine Funktion der Temperatur und der Zeit ist.

Will man den ersten Weg einschlagen, also die Zeit konstant halten, die Temperatur variabel, so ist die Versuchsanordnung die, daß man die Blutlösung in einen Thermostaten bringt, dessen Temperatur etwas höher ist, als die Temperatur, bei welcher die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens unendlich groß wird. Man beobachtet dann die Temperatur, bei welcher die Blutlösungen durchsichtig werden.

Es ist nicht richtig, die Blutmischungen in ein Bad von einer Temperatur zu bringen, bei welcher das Lackfarbenwerden nicht momentan erfolgt und dann das Bad und so indirekt die Blutmischung zu erwärmen. Denn der Fehler dieser Methode liegt darin, daß es unmöglich ist, ein so großes Quantum Flüssigkeit, wie es für die Versuche und zur genauen Temperaturmessung nötig ist, momentan auf die bestimmte Temperatur zu erwärmen, und dieser Fehler wird umso größer oder kleiner, je langsamer oder schneller das Erwärmen erfolgt.

Bei den folgenden Versuchen wurde der zweite Weg gewählt.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Ein rechteckiges Gefäß aus Zinkblech, dessen lange Seitenwände durch Glasplatten gebildet werden (die anderen Wände sind mit Filz bedeckt), dient als Thermostat. Die Temperatur wird durch einen Toluolregulator konstant erhalten. Ein durch einen Elektromotor betriebener Turbinenrührer sorgt dafür, daß im Thermostaten keine Temperaturdifferenzen vorhanden sind.

Um das Verdampfen des Wassers zu verhüten und um eine möglichst konstante Temperatur herzustellen, ist das Wasser des Thermostaten mit Paraffinöl überschichtet.

Im diesen Thermostaten werden Reagenzzylinder mit 5 ccm der zu untersuchenden Lösung gebracht. Die Zylinder sind gleich weit, sie sind aus einer großen Anzahl durch Messung des inneren Durchmessers sowie durch Ausmessen mit gewogenen Mengen von Quecksilber ausgesucht.

Bringt man die Reagenzgläser in den Thermostaten, so zeigt sich die lästige Erscheinung, daß sich die Zylinder mit einer Ölschicht überziehen. Diese geht wohl nach einiger Zeit wieder an die Oberfläche zurück, aber stellenweise bleiben kleine Mengen von Öl am

5*

Glase haften und erschweren die Beobachtung. Dies wird vermieden, indem in den Deckel des Thermostaten, der aus Holz besteht, offene Glasröhren mit so weitem Lumen eingelassen sind, daß die Zylinder leicht hindurchgehen. Diese Röhren reichen ca. 1 1/2 cm unter die Ölschicht des Wassers und es befindet sich in ihnen kein Öl. Es ist so möglich, die Zylinder in den Thermostaten einzuführen, ohne daß sie mit dem Öl in Berührung kommen.

Als Beginn der Messung wird der Zeitpunkt notiert, in dem die Lösungen in den Thermostaten gebracht werden. Die Zeit, die verfließt, bis die Lösungen die Temperatur des Thermostaten angenommen haben, darf wohl als konstant angesehen werden, da die Temperatur, die die Lösungen vor dem Einbringen in den Thermostaten hatten, nur um wenige Grade schwankt.

Als Endpunkt der Messung wird der Moment betrachtet, in dem die Lösungen eine gewisse Durchsichtigkeit erreicht haben. Diese wird folgendermaßen bestimmt:

In einer Entfernung von 1 1/2 m vom Thermostaten befindet sich eine Glühlampe, von der ein Bild durch eine Linse in den Thermostaten projiziert wird. Das Zimmer ist verdunkelt. Durch eine Papptafel zwischen Thermostaten und Lampe ist dafür gesorgt, daß kein fremdes Licht stört. Für die Linse ist in der Papptafel eine Öffnung. Der Versuchszylinder mit der Blutlösung wird im Thermostaten so aufgestellt, daß das Bild der Lampe sich in ihm befindet.

Man sieht nun zu Beginn der Messung eine hell erleuchtete ovale Zone in dem Zylinder. Diese wird allmählich kleiner und nach einiger Zeit sieht man zunächst die Fäden der Lampe unscharf erscheinen. Dann werden allmählich die helle Porzellanfassung und die Zuleitungsdrähte der Lampe sichtbar und kurze Zeit darauf treten die Kohlefäden scharf hervor. Dieser Zeitpunkt wird als Endpunkt bezeichnet. Kurze Zeit vorher, etwa wenn die Fäden der Lampe zuerst unscharf erscheinen, wird die Lösung aus den Thermostaten für einen Augenblick herausgenommen und rasch durchgeschüttelt.

Die Temperatur des Thermostaten beträgt, falls nicht anders angegeben, 59° C. Sie bleibt unter den beschriebenen Umständen innerhalb eines Zehntel Grades konstant.

Quantitative Versuche.

Es seien hier zunächst die Ergebnisse einiger Versuche berichtet, die bestimmend waren für die Versuchsanordnung und die zu beobachtenden Vorsichtsmaßregeln.

Wie schon erwähnt, gelang es mir anfangs nicht, auch nur einigermaßen gleiche Resultate zu erlangen, wiewohl ich bemüht war, alle Faktoren, denen ich einen Einfluß zuschreiben zu dürfen glaubte, konstant zu halten.

Ich war deshalb schon geneigt zu glauben, daß das verschiedene Verhalten der Blutlösungen nicht durch irgend welche äußere Ursachen, sondern durch Verschiedenheit des Blutes selbst hervorgerufen sei. Dieser Ansicht widersprach jedoch das Ergebnis eines Versuches. Hier hatte ich mir aus einem Finger Blut entnommen und dasselbe in 2 Portionen der gleichen Lösung aufgefangen. Die beiden Lösungen wurden sodann auf die gleiche Blutkonzentration gebracht. Als nun diese beiden Lösungen etwa 2 Stunden nach ihrer Zubereitung untersucht wurden, zeigten sie sehr große Verschiedenheiten in der Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens. In diesem Versuche mußten offenbar äußere Einwirkungen dem abweichenden Verhalten der beiden Lösungen zu Grunde liegen, denn es war ja das gleiche Blut verwendet worden.

Es war naheliegend die Ursache entweder im Glase oder in der Luft zu suchen. Es ist ja schon lange bekannt, daß aus dem Glase Stoffe in Lösung gehen können, die besonders bei feineren physikalisch-chemischen Untersuchungen stören können. Neuerdings hat dies auch Dettjen [1]) für einen biologischen Prozeß, für das Verhalten der weißen Blutkörperchen gefunden. Es kommen hier hauptsächlich Hydroxylionen in Frage. Aus der Luft konnten die Lösungen Kohlensäure aufgenommen haben. Versuche zeigten in der Tat, daß sowohl geringe Mengen von Alkali als auch von Kohlensäure einen sehr großen Einfluß auf die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens haben können. Und zwar bewirkt Alkalizusatz eine Beschleunigung, während Kohlensäure eine Verzögerung hervorruft.

Über die Versuche mit Alkali wird im Folgenden berichtet. Den Einfluß der Kohlensäure zeigt nachstehender Versuch.

Versuch 3. Einem Kaninchen wurden aus einer Ohrvene Blut entnommen und in einer 1.42 proz. Natriumsulfatlösung aufgefangen. Die Mischung wurde in zwei Portionen geteilt. Von der einen wurde ein Teil sogleich untersucht, die andere wurde mit Kohlensäure gesättigt und ein Teil untersucht. Aus dem anderen Teil wurde durch Durchleiten von kohlensäurefreier Luft während 15 Minuten die größte Menge der Kohlensäure wieder entfernt.

---

1) Archiv für Physiologie 1906.

Bei 59° untersucht zeigte sich folgendes:

Die Probe 1 wird lackfarben nach 15 3/4'

Die Probe 2 (mit CO_2 gesättigt) wird überhaupt nicht lackfarben, denn schon vorher tritt Koagulation ein.

Die Probe 3 (wieder von CO_2 befreit) wird lackfarben nach 18 1/4'.

Dieser Versuch wurde bestätigt durch andere, die zeigen, daß der Zusatz von ein paar Prozent einer mit Kohlensäure gesättigten Lösung das Lackfarbenwerden der Blutmischung um mehrere Minuten verzögert.

Auf Grund dieser Versuche wurden die Lösungen stets in kohlensäurefreier Atmosphäre aufbewahrt und die Arbeiten überhaupt soweit als möglich außerhalb des chemischen Arbeitssaales ausgeführt.

Dem Einfluß löslicher Produkte des Glases kann man einmal begegnen durch Verwendung von Jenenser Glas und dann dadurch, daß man die Gläser längere Zeit mit Wasserdampf behandelt. Ein geeigneter Apparat hierfür findet sich in Ostwald-Luther, Physiko-Chemische Messungen, beschrieben.

Bei den folgenden Versuchen wurden stets zum Aufbewahren und Herstellen der Blutlösungen Jenenser Gläser verwendet. Diese sowohl wie die Reagenzzylinder und die Aufbewahrungsflaschen für das Wasser und die Natriumsulfatlösung wurden längere Zeit gedämpft. Es wurde stets frisch destilliertes Wasser benutzt und die Natriumsulfatlösung jeden zweiten oder dritten Tag neu bereitet.

Einfluß der Konzentration des Blutes.

Die Konzentration des Blutes in der Mischung wurde in der Weise bestimmt, daß 1 ccm der Blutmischung mit 10 ccm destilliertem Wasser vermischt wurden. Von dieser Lösung wurde sodann der Hämoglobingehalt mit dem Hämometer von Fleischl bestimmt. Die Angaben, die sich diesbezüglich im folgenden bei den Lösungen finden, z. B. 40 Fleischl, geben also an, daß der Hämoglobingehalt der 11fach verdünnten Lösung der betreffenden Zahl der Fleischl'schen Skala entsprechen.

Auf diese Weise erhält man Vergleichswerte, deren Bestimmung genügend genau ist, da, wie aus den Versuchen zu ersehen, kleine Änderungen der Blutkonzentration nur einen unbedeutenden Einfluß haben.

Versuch 4. Einem Kaninchen wurden aus der Ohrvene 120 Tropfen Blut entnommen, die in ca. 80 ccm 1.42 Proz. Natriumsulfatlösung aufgefangen wurden Die Konzentration der Blutlösung beträgt 115 Fleischl. Durch Verdünnen werden die angegebenen Konzentrationen (C) hergestellt.

Temp. 59°. t Zeit in Minuten, nach der Lackfarbenwerden eintritt.

C	t
92	22 1/4
79	20 1/4
57	19
46	18 1/4
34	16
23	15

Versuch 5. Blut aus Ohrvene des Kaninchens. Die Versuchsanordnung die gleiche wie bei Versuch 4.

C	t
96	24
80	22 1/2
64	20 1/2
48	18 3/4
32	16
16	12 3/4

Diese Versuche zeigen, daß die Konzentration des Blutes einen wenn auch nicht sehr großen, so doch nicht zu vernachlässigenden Einfluß auf die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens besitzt.

Einfluß der Konzentration der Mischflüssigkeit.

Köppe hat die Wirkung untersucht, die die Änderung der Konzentration der Mischflüssigkeit auf den Schmelzpunkt der roten Blutscheiben ausübt. Nach seinen Versuchen scheint die Konzentration der untersuchten Lösungen nämlich des Magnesiumsulfat, Kaliumsulfat und Chlornatrium innerhalb der untersuchten ziemlich weiten Grenzen keine große Rolle zu spielen.

Da die von mir benutzte Methode der Zeitbestimmung empfindlicher ist, so wurde der Einfluß der Konzentration einer Na_2SO_4-Lösung bestimmt.

Versuch 6. Es wurden 3 Stammlösungen hergestellt. Die eine enthält 7.1 Proz. Na_2SO_4, die andere 1.42 Proz. Na_2SO_4, die dritte 0.71 Proz. In der 1.42proz. Lösung wurde Blut aus der Ohrvene eines Kaninchens aufgefangen. Die Blutkonzentration betrug in dieser Lösung 75 Fleischl. Dieselbe wurde in der angegebenen Weise verdünnt.

	Zusammensetzung der Lösung	% Gehalt der Mischung an Na_2SO_4	t
I	3 ccm Blutlsg. + 2 ccm Na_2SO_4 1.42%	1.42	18 1/4
II	" " " + 1 ccm Na_2SO_4 1.42% + 1 ccm 0.71%	1.28	16 1/2
III	" " " + 2 ccm 0.71%	1.13	15 3/4
IV	" " " + 1.5 ccm 1.42% + 0.5 ccm 7.1%	1.99	20 1/2
V.	" " " + 1 ccm 1.42% + 1 ccm 7.1%	2.56	22 3/4

Versuch 7. 3 Stammlösungen Na_2SO_4 1) 4,62 %, 2) 0.71 % 3) 1.42 %. Blut aus Ohrvene des Kaninchens in 1.42 % Na_2SO_4. Blutkonzentration = 105 Fl. Diese Blutlösung in der angegebenen Weise verdünnt. Je 5 ccm der Mischungen werden im Thermostaten geprüft.

	Zusammensetzung der Mischung	%-Gehalt an Na_2SO_4	t
I	10 ccm Blutlsg. + 20 ccm Na_2SO_4 1.42 %	1.42 %	16
II	„ „ „ + 20 ccm 0.71 %	0.95 %	13 1/4
III	„ „ „ + 10 ccm 0.71 % + 10 ccm 1.42 %	1.18 %	14 1/4
IV	„ „ „ + 10 ccm 4.62 % + 10 ccm 1.42 %	2.39 %	18
V.	„ „ „ + 20 ccm 4.62 %	3.55 %	19 1/4

Diese Versuche zeigen, daß die Konzentration der Natriumsulfatlösung einen nicht unbedeutenden Einfluß auf die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens der Blutlösungen ausübt. Immerhin ist aber dieser Einfluß ebenso wie der der Konzentration des Blutes nicht so groß, daß man befürchten muß, daß die Genauigkeit der Versuche durch das Verdampfen von Flüssigkeit während des Verweilens der Zylinder im Thermostaten wesentlich beeinträchtigt wird. Es wurde deshalb die anfangs gebrauchte Vorsichtsmaßregel, die Lösungen während des Versuches mit Paraffinöl zu überschichten, wieder verlassen, da das Reinigen der Gläser dadurch sehr erschwert wird.

Einfluß von Säure und Alkali.

In einem vorhergehenden Abschnitte wurde schon bemerkt, daß sowohl Säure als auch Alkali einen großen Einfluß auf die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens ausüben. Von Köppe sind diesbezügliche Versuche ausgeführt worden, jedoch bei anderen Temperaturen. Bei den folgenden Versuchen sollte die Grenzkonzentration bestimmt werden, bei welcher die Wasserstoff- oder Hydroxylionen noch einen deutlichen Einfluß äußern.

Die Wirkung der Wasserstoffionen zeigen folgende Versuche.

Versuch 8. Kaninchenblut in 1.42 % Na_2SO_4-Lösung wird mit HCl in 1.42 % Na_2SO_4-Lösung verdünnt, sodaß die angegebenen HCl-Konzentrationen entstehen. Die Konzentration des Blutes in den Mischungen beträgt 47 Fleischl.

	Conc. der HCl	t
I	1/1000 n	∞
II	1/2000 n	∞
III	1/5000 n	20 3/4
IV	1/10000 n	19
V	1/∞	17 1/4

Versuch 9. Versuchsanordnung wie vorher.

Blutkonzentration der Mischungen = 55 Fleischl.

Conc. der HCl	t
I $^1/_{1000}$ n	nach 25′ schon dicker Niederschlag
II $^1/_{2000}$ n	nach 24′ gröbere Coagula
III $^1/_{5000}$ n	nach $23^1/_4$′ beginnt Bild der Lampe wieder undeutlich zu werden, ohne scharf gewesen zu sein
IV $^1/_{10000}$ n	$22^1/_2$
V. 1/ .	$19^1/_2$

Aus beiden Versuchen ist zu ersehen, daß Wasserstoffionen auch in sehr geringer Konzentration die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens beträchtlich verringern. Bei etwas höheren Konzentrationen der Säure wird die Blutlösung bei 59° überhaupt nicht vollständig durchsichtig. Man beobachtet dann, daß anfangs die Lösung etwas durchsichtiger zu werden beginnt, was daran zu erkennen ist, daß der Lichtkreis der Lampe sich verkleinert und zwar, wie mir deucht, schneller als bei einer Blutlösung ohne Säurezusatz. Dieses Aufhellen der Lösung schreitet dann noch einige Zeit fort; dann aber setzt eine andere Reaktion ein, die die entgegengesetzte Erscheinung hervorruft. Es bilden sich nämlich in der Lösung erst feinste, dann immer gröber werdende Koagula, die endlich einen dicken voluminösen Niederschlag bilden. Durch diesen Vorhang wird das vollständige Aufhellen der Blutlösung verhindert.

Es handelt sich hier um den schon in der Einleitung erwähnten Koagulationsvorgang. Wenn man die Zylinder mit der Blutlösung, nachdem dieselbe lackfarben geworden, noch längere Zeit im Thermostaten läßt, so tritt diese Koagulation auch bei Blutlösungen ohne Säurezusatz ein. Aus dem allmählichen Auftreten und Anwachsen der Koagula, darf man wohl schließen, daß diese Reaktion mit dem Einbringen der Lösung in den Thermostaten beginnt. Ihre Geschwindigkeit steigert sich dann allmählich durch die Zunahme der Konzentration der bei dem Zerfall der roten Blutscheiben freiwerdenden Eiweißstoffe. Nun stellt aber offenbar der Zeitraum, in welchem die Blutlösung durchsichtig erscheint, einen Kompromißzustand dieser beiden mit entgegengesetzter Wirkung für die Durchsichtigkeit verlaufenden Reaktionen dar. Wenn die Koagulationsreaktion durch irgend einen Umstand beschleunigt wird, so muß, wie eine einfache Überlegung ergibt, die Zeit, nach welcher die Lösung das Bild der Lampe scharf erscheinen läßt, verlängert werden, oder dieser Zustand tritt überhaupt nicht ein.

Nun läßt sich in der Tat leicht zeigen, daß Säure diese Koagulationsreaktion beschleunigt. Denn wenn man eine Blutmischung durch wiederholtes Gefrieren und Auftauen lackfarben macht und nun die Zeiten vergleicht, nach welchen derartige Lösungen bis 59° mit und ohne Säurezusatz koagulieren, so sieht man, daß dies viel schneller in der Lösung mit Säurezusatz erfolgt.

Die Frage wie Säure auf den Zerfall der roten Blutscheiben bei dieser Temperatur wirkt, ob beschleunigend oder verzögernd, läßt sich also mit dieser Methode nicht entscheiden, da wir kein Mittel haben, diese Reaktion für sich allein zu beobachten.

Nach den Versuchen von Köppe mit verschiedenen Säuren zwischen 10 und 40° darf man wohl annehmen, daß auch bei 59° das Lackfarbenwerden der Blutlösungen durch Säure beschleunigt wird. Die Beschleunigung des Koagulationsvorganges ist aber eine relativ stärkere bei dieser Temperatur.

Die Wirkung kleiner Konzentrationen von Hydroxylionen zeigen folgende Versuche.

Versuch 10. Kaninchenblut in 1.42 % Na_2SO_4-Lösung wird mit NaOH in 1.42 % Na_2SO_4-Lösung versetzt, sodaß die angegebenen NaOH-Konzentrationen entstehen. Die NaOH ist mit Natriummetall bereitet. Die Konzentration des Blutes beträgt in den Mischungen 17 Fleischl.

	Conc. der NaOH	t
I	1/400 n	3 1/4
II	1/800 n	6 1/2
III	1/2000 n	8 1/4
IV	1/4000 n	10 1/2
V	1/∞ n	14 1/2

Diese Resultate wurden etwa 10' nach der Herstellung der Lösungen erhalten. Nachdem die Mischungen 2 3/4 Stunden in kohlensäurefreier Atmosphäre aufbewahrt waren, zeigte es sich, daß die Lösung 1 (1/400 n NaOH) inzwischen bei Zimmertemperatur lackfarben geworden war. Die anderen Lösungen ergaben bei der Prüfung etwa die gleichen Werte.

Versuch 11. Versuchsanordnung wie vorher.

Konzentration des Blutes = 45 Fleischl.

	Conc. der NaOH	t
I	1/800 n	6 1/2
II	1/1600 n	9
III	1/4000 n	14 1/2
IV	1/8000 n	16 1/4
V	1/16000 n	17 1/4
VI	1/∞	17 1/2



Die Versuche zeigen, daß eine Beschleunigung schon dann eintritt, wenn nur 5.10^{-6} gr NaOH im ccm der Lösung enthalten sind.

Einfluss der Temperatur und des Alters der Blutlösungen.

Versuch 1 und 2 zeigen, daß die Geschwindigkeit, mit der die Blutlösungen lackfarben werden, in hohem Grade abhängig ist von der Temperatur. Diese Versuche waren jedoch nicht nach der beschriebenen Versuchsanordnung angestellt worden. Sie wurden deshalb wiederholt, um zu erkunden, welche Anforderungen an die Konstanz des Thermostaten gestellt werden müssen.

Versuch 12. Blutproben von Kaninchen in 1,42 % Na_2SO_4-Lösung. Konzentration des Blutes = 45 Fleischl. Es wird die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens bei 59°, bei 58,4° und bei 59,5° gemessen. Sodann nochmals bei 59°, um zu sehen, ob sich das Blut nicht geändert hat, da der Versuch sich über mehrere Stunden erstreckte.

I. Temp. 59°		II. Temp. 59,5°	
No.	t	No.	t
I	17 3/4	I	15 1/4
II	17 1/2	II	15
III	17 1/2	III	15

III. Temp. 58,4°		IV. Temp. 59,0°	
No.	t	No.	t
I	20 1/4	I	17 1/2
II	—	II	17
III	20 1/2	III	17

Über den Einfluß, den das Alter der Blutlösungen auf die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens hat, wurden keine besondere Versuche angestellt. Es ist jedoch möglich, sich ein Urteil zu bilden aus Versuchen, bei denen die Prüfung der gleichen Lösungen mehrmals wiederholt wurden, oft im Abstande vieler Stunden.

Die Erfahrung, die dabei gemacht wurde, ist die, daß sich im Allgemeinen in den ersten Stunden eine Veränderung in der Richtung zeigt, daß die Geschwindigkeit etwas abnimmt. Dann kann entweder eine weitere aber langsamere Abnahme stattfinden, oder die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens bei 59° bleibt konstant.

Bisweilen aber beobachtet man, daß sich die Lösungen sehr schnell ändern, sodaß Messungen, die man unmittelbar hintereinander ausführt, große Differenzen der Zeitwerte zeigen.

Solche Lösungen wurden verworfen. Den Grund für dies abnorme Verhalten kann ich zunächst nicht angeben. Sicher sind es bisweilen äußere Veranlassungen. Denn es ist mir einmal passiert, daß von zwei Proben der gleichen Blutmischung, die in zwei verschiedenen Gefäßen aufbewahrt wurden, die eine dieses anormale Verhalten zeigte, die andere nicht. Die Untersuchung des betreffenden Gefäßes ergab keinen Anhaltspunkt. Da das Reinigen der Gefäße im chemischen Arbeitssaale geschah, so ist es vielleicht möglich, daß irgendwelche gasförmige Stoffe adsorbiert waren.

Das normale Verhalten zeigt folgender Versuch.

Versuch 13. Blut von 3 Kaninchen in 1,42 % Na_2SO_4-Lösung. Blutkonzentration von 1 = 42 Fleischl., von 2 = 40 Fleischl., von 3 = 43 Fleischl.

I. Blutentnahme 4 Uhr. Beginn des Versuches 4^{12}
$t = 17\,1/2'$

II. Blutentnahme 4^{15}. Beginn des Versuches 4^{25}
$t = 18\,1/2$

III. Blutentnahme 4^{30}. Beginn des Versuches 4^{40}
$t = 17$.

	No.	t
7 Uhr Abend	I	16 3/4
	II	19 1/2
	III	17 3/4
11 Uhr Abend		
	I	17 1/2
	II	20 1/4
	III	20

Konstanz der Resultate.

Die Frage, wie weit unter Berücksichtigung der im Vorstehenden gegebenen Vorsichtsmaßregeln sich für das Blut verschiedener Kaninchen sowie für das Blut der gleichen Tiere zu verschiedenen Zeiten konstante Werte für die Geschwindigkeit des Lackfarbenwerdens bei 59° ergeben, läßt sich entscheiden aus der folgenden Tabelle. In dieser sind teils Werte aus den im Vorstehenden angeführten Versuchen, nämlich die unter normalen äußeren Bedingungen ausgeführten enthalten, sowie die Werte aus anderen Versuchsprotokollen. Als Mischflüssigkeit diente stets 1.42 Proz. Na_2SO_4-Lösung. Die Blutkonzentrationen sind verschieden, sie sind unter c angegeben.

No.	e	t
1	55	17 3/4
2	55	19 3/4
3	50	15 1/4
4	47	19
5	47	17 1/2
6	47	14 1/2
7	46	18 1/2
8	45	17 3/4
9	45	18 3/4
10	45	18 1/4
11	45	17 1/2
12	43	17
13	42	18
14	42	16 1/2
15	42	16 1/4
16	42	17 1/2
17	41	16 1/2
18	40	18 1/2
19	40	19 1/4
20	40	19
21	40	20 3/4
22	40	16 3/4
23	40	18 1/2
24	38	18 1/2
25	35	16
26	17	14

Mit Ausnahme der Werte von No. 3, 6 und 21 sind die Resultute ziemlich konstant. Sie schwanken für e = 35 bis e = 55 zwischen 16 und 19 Minuten.

Im Vorstehenden ist versucht worden eine Methode zu finden, um die Zeit zu bestimmen, in welcher die roten Blutscheiben unter dem Einflusse höherer Temperaturen zerfallen. Es hat sich gezeigt, daß die Zeit, in welcher Blutmischungen bei 59° lackfarben werden, abhängig ist von der Konzentration der Mischflüssigkeit, von deren Blutgehalt und in hohem Grade von ihrem Gehalte an Wasserstoff und Hydroxylionen. Die Zeit in der das Lackfarbenwerden erfolgt nimmt ab, wenn die Temperatur steigt, sie wächst, wenn die Temperatur sinkt.

Es ist so der Einfluß einiger äußerer Faktoren auf den Zerfall der Erythrocyten studiert worden.

Der Einfluß des Vorlebens der roten Blutscheiben, besonders die Frage, ob arterielles und venöses Blut sich in dieser Richtung ver-

schieden verhalten, welchen Einfluß die Ernährung des Tieres, welchen Einfluß verschiedene Arznei- und Giftstoffe auf den Zerfall der roten Blutscheiben in der Wärme haben, soll später untersucht werden.

Meinem hochverehrten Chef, Herrn Geheimrat Boehm, danke ich herzlichst für die Anregung und vielfache Unterstützung bei dieser Untersuchung.

VI.

Aus der Medizinischen Klinik in Straßburg (Prof. L. v. Krehl).

Abhandlungen zur Digitalistherapie.

I.

Uber intravenöse Strophanthininjektionen bei Herzkranken.

Von

Dr. Albert Fraenkel, Badenweiler-Heidelberg und Dr. G. Schwartz,
früherem Oberarzt der Klinik.

(Mit 2 Kurven.)

Inhalt.



I. Allgemeine Bemerkungen.

Auf dem XXIII. Kongreß für innere Medizin in München, hat der eine von uns [1]) zuerst über bemerkenswerte, ungemein rasch erzielbare Erfolge von intravenösen Strophanthin-Injektionen (Strophanthin Böhringer) berichtet, die wir im Ablaufe des letzten Winters kennen gelernt und näher studiert haben. Diese Beobachtungen über die seither noch anderweitig [2]) referiert wurde, fanden wertvolle Bestätigungen und Ergänzungen in den nachprüfenden Untersuchungen durch von den Velden [3]), Hasenfeld [4]), Stark [5]).

Auch hat die neue Methode bereits in einigen Kliniken den Eingang gefunden und wird von Krehl und Romberg in den neuesten Auflagen ihrer Lehrbücher erwähnt und empfohlen.

1. Die intravenöse Injektion.

Der erste, welcher ein Digitalispräparat intravenös gegeben hat, war Kottmann [6]). Nachdem er sich im Verlaufe seiner Untersuchungen mit Digalen, welche darauf abzielten, Digitaliswirkungen auf subkutanem Wege zu erreichen, davon überzeugen mußte, daß auch dieses Digitalispräparat, wie alle bisher bekannten Digitaliskörper subkutan lokal reizt und dabei nicht rascher wirkt als per os, kam er auf den bedeutsamen Versuch, sein Mittel in die Vene einzuspritzen. Dabei hat er rasche und starke Wirkungen erzielt. Weniger günstige Erfahrungen machte gleichzeitig mit Versuchen intravenöser Digitalisbehandlung Mendel [7]), der zuerst das Infus, dann ein in seiner Zusammensetzung unbekanntes, anscheinend schwachwirkendes englisches Digitalispräparat angewandt hat.

Damit war der Versuch gewagt, zu dem die Pharmakologie trotz tausendfältiger intravenöser Anwendung reiner Körper im Tierexperiment die Klinik nie zu ermuntern gewagt hätte. Denn der Pharmakologe kennt die bei intravenöser Einverleibung des Mittels im Tierexperiment eintretende große Blutdrucksteigerung

1) Fraenkel, A., Zur Digitalistherapie. Kongreßverhandlungen 1906, S. 257.

2) Fraenkel: die medicamentare Behandlung der acuten Herzinsufficienz Therap. d. Gegenw. 1907 Heft II.

3) Von den Velden, Intravenöse Digitalistherapie mit Strophanthin. Münch. med. Wochenschr. 1906, No. 44.

4) Hasenfeld, Budapesti Orvesiujság 1906.

5) Stark, Über intravenöse Strophanthintherapie. Deutsche medizinische Wochenschr. 1907, No. 12.

6) Kottmann, Klinisches über Digitox. solub. Cloetta. Zeitschr. f. klin. Med. 1905, 56. Bd. H. 2.

7) Mendel, Die intravenöse Digitalisbehandlung. Therap. d. Geg. 1905.

und mußte sie für den Menschen fürchten. Nun wissen wir aber seit der ersten Mitteilung Sahli's, der eine Reihe anderer Untersuchungen, darunter auch die des einen von uns[1]), folgten und finden es auch durch unsere Beobachtungen wieder bestätigt, daß die Blutdrucksteigerung in den meisten Fällen von therapeutischer Digitaliswirkung, wenn überhaupt, dann eine untergeordnete Rolle spielt. Und ferner geht aus unseren Beobachtungen hervor, daß zur therapeutischen Wirkung an dem durch Herzschwäche geschädigten Kreislauf des Menschen erheblich kleinere Digitalisdosen nötig sind als zur Erzielung pharmakologischer Wirkungen am gesunden Tier.

Die von Kottmann angebahnte Methode fand in Klinik und Praxis keinen rechten Anklang und Eingang trotz der sich ausbreitenden Anwendung des Digalens. Aber nachdem einmal der Versuch intravenöser Einverleibung von Digitalispräparaten gewagt und gelungen war, durfte dieser Weg nicht mehr verlassen werden. Auf Grund früherer vorbereitender Studien[2]) über Digitaliswirkung im Tierexperiment, sowie vielfacher Beobachtungen am Menschen, glaubten wir uns berechtigt und gewissermaßen verpflichtet, die Kottmann'schen Versuche wieder aufzunehmen unter möglichster Vermeidung gewisser, der Methode offenbar noch anhaftender Unvollkommenheiten.

2. Das Strophanthin.[3])

Vor allem galt es, das richtige Präparat zu wählen. Auf Grund unserer Tierversuche erschien uns das Strophanthin als der für uns besonders brauchbare Körper. Jene Versuche hatten gezeigt, daß das leicht lösliche Strophanthin-Böhringer mit den giftempfindlichen Apparaten des Herzens viel rascher in Reaktion tritt, als in der Wirksamkeit vergleichbare Dosen anderer Körper der Digitalisgruppe als z. B. Digitalin und Digitoxin. Diese entfalten ihre Wirkung erst nach etwa 24 Stunden, während sich die charakteristische Pulsverlangsamung nach Strophanthin schon nach 4—6 Stunden entwickelt. Ferner hatten die Versuche gelehrt, daß dem

---

1) Schwartz, Zur Kenntnis der Behandlung acuter und chronischer Kreislaufstörungen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 51 p. 135.

2) Fraenkel, Archiv für exper. Path. und Pharm., Bd. 40, ebenda Bd. 51, Münch. med. Wochenschr. 1905 No. 32, Ther. der Gegenw. 1902 März.

3) Die Herstellung der gebrauchsfertig sterilisierten Injektionsflüssigkeit ist von der Mannheimer Fabrik der Firma Dr. Kade, Berlin SO. 28 übertragen worden. Ein Karton mit 10 Ampullen à 1 ccm 1 o/oo wässriger Lösung Strophantin Boehringer kostet Mk. 2,50.

Strophanthin trotz des raschen Eintritts seiner Wirkung doch wie den anderen Substanzen auch eine nachhaltige, sich über Tage erstreckende Dauer seiner Wirkung zukommen kann. Gerade diese Vereinigung rascher mit nachhaltiger Wirksamkeit ließ das Strophanthin für die intravenöse Therapie besonders geeignet erscheinen. Die Tierversuche waren seiner Zeit vor allem mit Strophanthin-Böhringer angestellt. Wir beschlossen daher, uns für die Anwendung am Menschen dieses uns als sehr wirksam und gleichmäßig bekannten Präparates zu bedienen.

Strophanthin-Boehringer ist ein amorphes in Wasser leicht lösliches Glycosid, gibt mit konzentrierter Schwefelsäure eine gelbe Färbung und wird schon mit $^1/_2$ proz. Salzsäure bei 70° unter Bildung von Strophanthidin vollkommen hydrolisiert.

Mitteilungen über Anwendung reiner Strophanthinkörper am Menschen lagen bis vor kurzem nicht vor; einzig Schedel[1]) hat in den mit Gilg und Thoms verfaßten botanischen, chemischen und pharmakologischen Studien über die Strophanthinfrage ermutigende Versuche mit interner Darreichung von Tropfen einer 1 proz. Strophanthinlösung mitgeteilt. Sein Strophanthin Thoms ist aber ein von Strophanthin-Böhringer ganz verschiedener, aus Strophanthus gratus gewonnener krystallinischer Körper. Die anderen aus Strophanthus Kombé oder hispidus dargestellten Strophanthine sind dagegen amorphe Glycoside. Es gibt eine große Anzahl von Strophanthusarten. Mit Sicherheit sind nicht weniger als 14 Arten allein vom afrikanischen Kontinent festgestellt; ihr Gehalt an wirksamer Substanz ist ein sehr verschiedener. Die von der Pharmakopoe vorgeschriebene Schwefelsäurereaktion reicht nicht aus, um den Gehalt an wirksamer Substanz mit Bestimmtheit qualitativ, geschweige denn quantitativ festzusetzen und es darf nicht Wunder nehmen, daß die aus solchen Samen hergestellten Tinkturen, wie sie jetzt im Handel und in ärztlicher Anwendung sind, ganz verschiedene Wirkungsstärke haben. Eindeutige klinisch therapeutische Resultate mit Strophanthustinktur werden wir erst gewinnen, wenn wir mit gleichmäßigen Tinkturen arbeiten und allerdings auch mit Mengen, welche äquivalent sind den in Form von Digitalispräparaten angewandten Wirkungsstärken.

In bezug auf die Dosierung des neuen Mittels war von vornherein zu erwarten, daß intravenös wesentlich kleinere Dosen genügen würden als bei Darreichung per os. In der Tat erwies sich 1 mg Strophanthin entsprechend 15 Froscheinheiten[2]) als eine wirk-

1) Gilg, Thoms, Schedel: Die Strophanthinfrage. Berlin 1904.

2) Eine Vergleichung der Wirksamkeit verschiedener Digitalispräparate ist bekanntlich dadurch ermöglicht, daß man die Stärke eines bestimmten Präparates in Froscheinheiten ausdrückt. Durch diese physiologische Wertbestimmung der Digitalispräparate ist feststellbar, daß z. B. 1 gr Digitalisblätter wechselnd nach



same intravenöse Dosis, während per os 50 bis 100 Froscheinheiten Digitalisblätter nötig sind. Auf Grund unserer theoretischen Überlegungen gelang es uns gleich beim ersten Versuch, die Dosis richtig zu treffen.

3. Auswahl und Beobachtung der Fälle.

Nächst der richtigen Wahl des Präparates erschien es uns als besonders wichtig, erstens die Versuchsfälle richtig auszuwählen und zweitens diese Fälle so zu beobachten, daß wir jede durch unsere Medikation bewirkte Änderung des Kreislaufs so eingehend als irgend möglich beobachteten und verwerteten.

Für die neue Behandlungsmethode wurden nur solche Kranke ausgewählt, bei denen eine kardiale Kreislaufstörung vorlag oder vermutet wurde, denn es ist ja selbstverständlich, daß sich die Wirkungen eines beliebigen Digitaliskörpers bei intravenöser Einverleibung nur in der Art des zeitlichen Ablaufes und quantitativ von der Einverleibung eines Digitalispräparates per os unterscheiden können, daß also durch die andere Applikationsweise nicht eine prinzipiell neue Wirkung herbeigeführt werden kann. Es sollten sich deshalb auch Nachprüfungen unserer Methode auf ein geeignetes Krankenmaterial stützen. Besonders raten wir, die Methode zunächst an einem schulmäßigen Digitalisfall, einem Falle von primärer Herzinsuffizienz mit raschem kleinen Puls und starken Ödemen zu studieren. Unter allen Umständen aber dürften Schlüsse auf den therapeutischen Wert der neuen Methode bloß gezogen werden aus Fällen, welche klinisch exakt und gründlich beobachtet sind. Wir werden nachher bei dem Beispiel eines refraktären Falles sehen, wie auf Grund einer solchen Beobachtung das scheinbare Versagen des Mittels seine Erklärung findet, ja wie eben dieses Versagen noch für die Diagnose und Behandlung wertvoll werden kann [1]).

Wir haben die Wirkungen unserer therapeutischen Eingriffe auf Atmung, Puls, Diurese, subjektives Befinden genau verfolgt und tabellarisch registriert. Bei einer großen Anzahl von Fällen haben wir auch

---

Herkunft und Alter einen Wirkungswert einer bestimmten Zahl von Froscheinheiten hat, d. h. mit einem nach bestimmten Kautelen aus 1 gr Blätter hergestellten Infus kann man bei soundsoviel Fröschen von bestimmtem Gewicht innerhalb einer bestimmten Zeit systolischen Stillstand des Herzens erzielen.

1) Die von Mendel (Therap. d. Geg. 1996 H. 10) publizierten Fälle sind durchweg solche, bei denen die Behandlung mit Herzmitteln, soweit die mitgeteilten Beobachtungen ein Urteil zulassen, überhaupt nicht aussichtsreich war.

die Veränderungen des Blutdruckes und der Pulsdruck-Amplitude vermittelst des neuen Recklinghausen'schen Tonometers[1]) in den verschiedenen Phasen der Strophanthinwirkung studiert. Dabei konnten wir den großen Vorzug des neuen Instrumentes gegenüber den Methoden zur Festsetzung des diastolischen Druckes nach Erlanger, dann nach Janeway, Masing, Sahli, Straßburger kennen lernen. Die Druckbestimmungen nehmen einige wenige Minuten in Anspruch, sind immer klar und eindeutig und nur dort kann man mit dem Recklinghausen'schen Apparat den diastolischen Druck nicht bestimmen, wo auch jede andere Methode versagt, nämlich bei starker Irregularität des Pulses. Die Druckwerte sind in Centimeter Wasserhöhe nach Recklinghausen ausgedrückt (a. a. O., S. 427, dort auch die Umrechnungstabelle für Flüssigkeitsdrucke von Quecksilberhöhe in Wasserhöhe). Der maximale Pulsdruck ist palpatorisch, der minimale oscillatorisch bestimmt.

Unseren jetzigen Mitteilungen liegen die ersten hundert der von uns bei 46 verschiedenen Kranken ausgeführten Injektionen zu Grunde.

Unsere Fälle lassen sich klinisch ordnen in subakute und chronische Herzinsuffizienzen bei Myocarditis, bei Klappenfehlern und bei chronischer Nephritis, und ferner in akute Herzinsuffizienzen bei denselben Grunderkrankungen. Im Interesse der Übersichtlichkeit und der Kürze der Darstellung beschränken wir uns darauf, an dieser Stelle Typen der Wirkung zu bringen und im Anschluß an diese auch einen jener Fälle zu besprechen, die sich gegen Strophanthin therapeutisch refraktär erwiesen, trotzdem sie für die Digitalistheraphie geeignet schienen.

Ein größere Auswahl von Krankengeschichten und Tabellen haben wir in den Anhang verwiesen.

II. Krankengeschichten mit Diskussion.

1. Herzinsufficienz bei Myocarditis.

Patient 13. 57 Jahre alt, Invalid.

Erste Aufnahme: 17. November 1905, entlassen 11. Dezember 1905, Diagnose: Arteriosklerose, Myocarditis. 1869 Gelenkrheumatismus, 1886 Recidiv. Seit 1900 Herzklopfen bei der Arbeit und zeitweise Anschwellung der Beine. Potus zugegeben. Status bei der Aufnahme: Starkes Ödem der beiden Unterschenkel, zum Teil auch der Oberschenkel. Mäßiger Ascites. Ödem des Scrotums. Auf den Lungen R. H. U. Dämpfung und abgeschwächtes Atmen. Herz im Röntgenbild:

---

2) H. v. Recklinghausen, Unblutige Blutdruckmessung. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1906, Bd. 55. Dort auch Literaturangaben über die neueren Blutdruckmeßmethoden.

Verbreiterung nach rechts und links, sowie eine Erweiterung des Aortenbogens. In der rechten Pleurahöhle Exsudat. Maximaler Blutdruck = 180 mm Hg = 245 cm Wasser, Puls irregulär, gespannt. Im Harn Eiweiß.

Es wird eine Digitalisbehandlung eingeleitet.

17. Novbr.	Puls 104,	Diurese 2000	
18. „	„ 100,	„ 2000	
19. „	„ 100,	„ 3100	
20. „	„ 96,	„ 3500	
21. „	„ 86,	„ 4500	tägl. 3 × 0,1 pulv. fol. Dig.
22. „	„ 84,	„ 4700	
23. „	„ 80,	„ 4600	
24. „	„ 76,	„ 5800	
25. „	„ 76,	„ 4100	
26. „	„ 74,	„ 1300	

Unter der Digitalisbehandlung setzt am 3. Tage die Diurese ein und die Besserung des Patienten schreitet nun von Tag zu Tag fort.

Am 1. Dezember treten Gelenkschmerzen auf, welche durch mehrtägige Gaben von Aspirin beseitigt werden. Patient wird am 11. Dezember ohne Ödeme „erheblich gebessert“ entlassen. Die Besserung hält bis etwa Anfang 1906 an.

Zweite Aufnahme in die Klinik am 25. Januar 1906.

Diagnose: Myocarditis chronica. Arteriosklerose. Ziemlich starke Cyanose der Lippen und Ohren; Ödeme der Unter- und Oberschenkel, des Skrotums und Penis. Dunkelblaue Verfärbung an beiden Unterschenkeln, besonders rechts; die Haut glänzend, atrophisch. Abdomen 108 cm Umfang über dem Nabel; Fluktuation deutlich. Leber derb, 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens fühlbar. Milz etwas vergrößert, palpabel. Lunge: R. H. U. besteht drei Querfinger hohe Dämpfung, die Grenze ist nicht verschieblich; dort abgeschwächter Pectoralfremitus. Beiderseits H. U. ziemlich reichliche bronchitische Geräusche. Herz: Relative Dämpfung nach rechts $2^1/_2$ Querfinger über dem rechten Sternalrand; oben: unterer Rand der zweiten Rippe; nach links $1^1/_2$ Querfinger außerhalb der Mammillarlinie. Absolute Dämpfung: rechts Mitte des Sternums, oben: dritter Interkostalraum; nach iinks: etwas außerhalb der linken Parasternallinie. Spitzenstoß nicht palpabel; erster Ton an der Spitze ist dumpf, unrein, gespalten; zweiter Ton stark akzentuiert; zweiter Pulmonalton lauter als zweiter Aortenton, letzterer kurz klappend. Andeutung von Galopprhythmus; Herzaktion frequent, regelmäßig. Radialarterie stark geschlängelt und mäßig gefüllt; Puls hart, regelmäßig. Hochgradige objektive und subjektive Dyspnoe, starker quälender Hustenreiz. Patient sitzt aufrecht im Bett und hat seit einigen Nächten keinen Schlaf mehr gefunden.

Aus der Tabelle (S. 86) ersieht man, daß wenige Minuten nach der Stophanthininjektion die Amplitude stark anwächst, der Radialpuls sich hebt und die Atmung leichter und freier wird. Alle diese Erscheinungen vertiefen sich in den nächsten Stunden. Der Puls

Patient 13. 57 Jahre alt, Myocarditis chronica.

Zeit	Pulsdruck am rechten Oberarm in cm Wasser				Frequenz	Produkt A. n.	Respiration pro Min.	Flüssigkeitseinfuhr in 24 St.	Diurese in 24 St.	Körpergewicht in kg	
	Maximum	Minimum	Mittel beider Werte	Amplitude A							
1906											
26. I. 8 h	256	200	228	56	92	4968	32	1950	1600	—	—
6 h	248	196	222	52	92		—	—	—	—	Wachsende Atemnot. Schlaflosigkeit.
27. I. 9 h	260	202	231	58	96	5640	32	—	—	82,0	—
10 h 30	268	206	237	62	92		32	—	—	—	—
10 h 35	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 mg Strophanthin intravenös.
10 h 38	286	208	247	78	96	7624	32	—	—	—	—
10 h 40	286	206	246	80	84	7490	30	—	—	—	Puls besser gefüllt!
10 h 45	284	198	241	86	88		30	—	—	—	
11 h	282	184	233	98	84		24	—	Beginn der Harnflut[1])	—	„Engigkeit läßt nach."
3 h	272	160	216	112	80	8720	30	—	—	—	„Atmen leichter".
5 h	272	166	219	106	80		24	2250	6050	—	Keine Engigk. mehr.
28. I. 10 h	260	156	218	104	76	7954	24	—	—	—	Nachts gut geschlaf.
6 h	280	190	235	90	88		30	1950	3650	—	Keine Atembeschwerden mehr.
29. I. 9 h	266	178	228	88	72	6336	18	1950	4200	—	—
30. I. 10 h	266	166	216	100	76	7600	20	1950	3000	75,6	Gute Nächte. Fühlt sich ganz wohl.
31. I. 11 h	272	200	238	72	84	6048	20	1950	2700	—	Ödeme bis auf Spur im Rücken verschwunden.
1. II. 10 h	270	188	229	82	88	7216	20	1950	2000	—	—
2. II. 6 h	250	160	205	90	84	7560	24	1800	2000	—	Ödeme verschwunden.
3. II. 6 h	268	196	218	72	80	5760	20	1950	2000	76,4	—

1) Verlauf der Diurese am Tage der Injektion:

Zeit	Einzelportion in ccm	Spez. Gewicht	
27. I. 1906	—	—	
8 h 10 h 35	130	1012	Farbe dunkel.
10 h 35	—	—	Injektion.
11 h	160		
12 h 15	230		
12 h 50	350		
1 h 30	470		
1 h 50	320	1005	Farbe hell.
2 h 30	370		
3 h	570		
4 h 30	400		
5 h 15	130		
7 h	230	1008	
nachts	2690		
Zus. in 24 St.	6050 ccm		

und die Respiration werden langsamer, Die Diurese tritt 1½ Stunden nach der Injektion als wahre Harnflut ein. In den ersten acht Stunden beträgt sie schon über 3 l, in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff etwa das Vierfache vom Tage vorher; schon am Abend bietet der Kranke das Bild eines vollen Digitaliserfolges. In der Nacht guter Schlaf. Die Verbesserung des Kreislaufes und insbesondere auch die Diurese halten ohne Erneuerung des Eingriffs und ohne weitere Medikation an. Die Diurese ist nachhaltig verstärkt, sodaß das Gewicht des Kranken in 3 Tagen von der Einspritzung an um 6,4 kg abnimmt.

Fünf Tage nach einer einmaligen Injektion von 1 mg Strophanthin sind die Oedeme verschwunden, die Suffizienz des Herzens ist wieder hergestellt. Zur Beseitigung einer weniger schweren Kreislaufstörung hat man bei demselben Kranken 2 Monate vorher 2,4 gr Digitalispulver anwenden müssen und die Störung war erst am 9. Tage überwunden.

2. Herzinsufficienz bei Klappenfehlern.

Patient 18. 29 Jahre alt, Näherin.

Erste Aufnahme: 7. Juli 1904, entlassen 17. Juli 1904.

Diagnose: Mitralstenose, Stauungsbronchitis. Anamnese: Schon als 13jähriges Mädchen bewegungsinsufficient, fühlte sich bis vor 3 Jahren gesund. Seither oft „Magendrücken", sodaß sie nicht gehen konnte. Seit 14 Tagen Husten und Auswurf, „Engigkeit" und Schmerz auf der Brust.

Status: Lungen: Über beiden Seiten ziemlich gleichmäßig verbreitetes Schnurren, Giemen und Pfeifen. Über den mittleren Partien der rechten Lunge reichliche Rasselgeräusche. Herz: Der Spitzenstoß liegt ca. 2 cm nach außen von der Mammillarlinie. Die Dämpfung geht rechts bis 2 cm über den rechten Sternalrand, nach oben bis zum unteren Rand der dritten Rippe. Über der Herzspitze ein lautes, blasendes diastolisches Geräusch, auf das ein klappender erster Ton folgt. Leber: Etwas druckempfindlich, nicht vergrößert, kein Ascites, keine Ödeme, kein Albumen. Der Puls ist regelmäßig, klein, leicht unterdrückbar, äqual, beschleunigt.

17. Juli. Auf 0,8 Digit. Infus Pulsverlangsamung. Bronchitis verschwunden. Subjektiv erheblich gebessert entlassen.

Zweite Aufnahme: 28. Oktober 1905, entlassen 7. April 1906.

Diagnose: Mitralstenose und -insufficienz. Anamnese: Seit 8 Tagen vermehrte Atemnot, Herzschmerzen, Husten und Auswurf. Leichte Anschwellung der Füße.

Status: Geringes Ödem an den Füßen. Lungen: Nirgends Dämpfung, diffuse Bronchitis. Schleimig-eitriger Auswurf. Leber: 3 Finger breit unter dem Rippenbogen fühlbar. Kein Ascites. Herz: Spitzenstoß im fünften Interkostalraum, fingerbreit außerhalb der Mammillarlinie, nicht resistent und nicht verbreitert. Relative Dämpfung reicht ebenso

wie die absolute nach links 1 Finger breit außerhalb der Mamillarlinie, nach rechts keine Verbreiterung. Erster Ton laut, kurz vor ihm präsystolisches Geräusch; zweite Töne ziemlich leise, Herzaktion unregelmäßig, ungleichmäßig, zahlreiche Pulsationen gelangen nicht an die Peripherie. Puls klein, weich. Urin: Eiweiß und zahlreiche Zylinder. Stocken der Diurese.

Es wird eine Digitaliskur eingeleitet.

28. Oktober Puls 94, Diurese 200 Digit. pulv. 2 mal 0,1.
29. „ „ 94, „ 1300 „ „ 3 „ 0,1.
30. „ „ 70, „ 2650 „ „ „ „ „
31. „ „ 70, „ 2100 „ „ „ „ „
1. Novbr. „ —, „ 3200 „ „ „ „ „
2. „ „ —, „ 1750 „ „ „ „ „

10. November. Nach dieser Kur sind die Kompensationsstörungen wesentlich gebessert. Bronchitis hat abgenommen. Präsystolisches und systolisches Geräusch persistieren; aber zweiter Pulmonalton ist akzentuiert.

Anfangs Januar trotz einer vierwöchentlichen Massagekur Verschlechterung! Puls am Herzen 130—155, an der Radialis 60—80. Diurese sinkt.

Nach mehrtägiger Verabreichung von 0,3 pulv. fol. digit. (im Ganzen von 2 g) verlangsamt sich der Puls bis zur Norm, alle Schläge erreichen wieder die Peripherie. Die Diurese hebt sich über die Norm, die Atemnot verschwindet. Dieser therapeutische Erfolg hält aber nicht lange an. Schon nach einigen Wochen klagt die Kranke wieder über Atemnot und Herzschmerzen. Die Diurese kommt wieder ins Stocken und am Herzen kommt es wieder zu starker Arythmie und Frequenzsteigerung.

Zwei solche Anfälle von Delirium cordis werden durch Strophanthin prompt beseitigt. Wir lassen die messende Beobachtung des einen folgen:

Patientin 18. 29 Jahre alt, Mitralstenose und -insufficienz.

Zeit 1906	Pulsdruck am rechten Oberarm in cm Wasser				Frequenz n	A. n.	Respiration	Flüssigkeitszufuhr in 24 St.	Diurese in 24 St	
	Maximum	Minimum	Mittel beider Werte	Amplitude A						
28. I.	—	—	—	—	—	—	—	2000	900	
29. I.	—	—	—	—	—	—	—	2000	750	
30. I.	—	—	—	—	—	—	—	2000	850	
31. I. 4 h 30	158	118	138	40	132	5280	24	—	—	Puls häufig intermittierend.
4 h 45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	← 1 mg Strophanth. intraven.
4 h 48	172	122	147	50	136	6800	—	—	—	atmet leichter!
5 h	180	114	147	66	108	7128	24	—	—	
5 h 35	162	96	139	66	88	5808	—	2000	1300	Puls viel besser, wenig aussetz. Nachts gut geschl., keine Engigkeit, kein Herzkl. mehr!
1. II. 11 h	170	100	135	70	90	} 5018	—	—	—	
6 h	180	116	148	64	74		24	2000	1300	
2. II. 6 h	176	116	146	60	108	6480	24	2000	1250	

Hier wirkt das Strophanthin schon nach 15 Minuten pulsverbessernd und regulierend. Der Puls wird voll, regelmäßiger und seine Frequenz fällt von 136 p. min. auf 88 p. min. Ein Anfall, zu dessen Beseitigung sonst mehrtägige Digitalisbehandlung nötig war, ist innerhalb weniger Stunden überwunden. Der gleiche Erfolg einer Injektion wurde bei erneuter Störung acht Tage später erzielt. —

3. Herzinsufficienz bei chron. Nephritis.

Patient 16. 56 Jahre alt, Pensionär.

Tag der Aufnahme: 30. Januar 1906, entlassen 24. Februar 1906.

Diagnose: Granularatrophie, Insufficientia cordis, Asthma cardiale. Patient ist niemals ernstlich krank gewesen bis 1904. Seither öfters Atemnot in Anfällen. Seit 20. Januar stärkere Atemnot, sodaß er nicht gehen und kaum sprechen kann. Er hat in den letzten 10 Tagen fast gar nicht geschlafen, bekommt in liegender Stellung Erstickungsanfälle und hat fortwährend Druckgefühl in der Gegend des Brustbeins. Seit Herbst 1905 Kopfschmerzen, öfters Brechreiz und manchmal Erbrechen von Schleim. Muß von jeher viel Wasser lassen, besonders seit 1904 nachts 5—6 mal.

Status: Kräftig gebaut, mäßiger Ernährungszustand, blasse trockene Haut, starkes Ödem der unteren Gliedmaßen. Skleren: Leicht subikterisch verfärbt, keine Sehstörungen. Lungen: Nirgends Dämpfung, vorn überall lautes Giemen, ebenso hinten und dort auch einige feinblasige Geräusche. Kein Husten, kein Auswurf. Starke Dyspnoe. Herz: Relative Dämpfung: 2 Querfinger vom rechten Sternalrand, oben 3. Rippe; 1 cm nach links von der linken Mammillarlinie. Absolute Dämpfung: rechts Sternalrand, 4. Rippe, links Mammillarlinie. Spitzenstoß nicht fühlbar, zweiter Aortenton akzentuiert, klappend, Galopprhythmus. Puls regelmäßig, 100 pro Minute; max. Blutdruck stark erhöht. Abdomen aufgetrieben, in den abhängigen Partien etwas gedämpft, keine Fluktuation, Leber 3 Querfinger breit unter dem Rippenbogen. Urin: Eiweißprobe stark positiv, spezifisches Gewicht 1014. (Siehe Tabelle auf S. 90.)

Es bestand ein quälender und gefahrdrohender Zustand sekundärer Herzschwäche bei einem Nephritiker. Schon die erste Einspritzung erleichtert die Atmung, beseitigt den Galopprhythmus und bringt dem Kranken Ruhe und Nachtschlaf. Die Besserung schreitet nach einer zweiten Injektion am übernächsten Tage fort. Die schon durch die Injektion günstig beeinflußte Diurese hebt sich noch weiter. Der Kranke verliert innerhalb drei Tagen etwa täglich 1 kg an Körpergewicht und ist darnach von seinen Herzbeschwerden gänzlich befreit.

Patient 16. 58 Jahre alt, chron. interst. Nephritis, Herzinsufficienz.

Zeit 1906	Pulsdruck am rechten Oberarm in cm Wasser: Maximum	Minimum	Mittel beider Werte	Amplitude A	Frequenz n	A. n.	Respiration pro Min	Flüssigkeitszufuhr in 24 St.	Diurese in 24 St.	Körpergewicht in kg	
30. I. 11 h 45	306	195	250	111	120	13 320	36				
5 h 15	314	210	262	104	128	13 312	44				
5 h 31	—	—	—	—	—	—	—				←— Stroph. 1 mg
5 h 35	356	240	298	116	132	15 312	44				
5 h 48	348	220	284	128	132	16 896	44	1950	1100		
31. I. 10 h 50	278	172	225	106	100	10 600	24			64,5	Nachts guter Schlaf!
6 h	314	200	257	114	108	12 312	—	2700	1406		Kein Galopprhythmus mehr!
1. II. 10 h	340	236	288	104	116	12 064	30				
8 h 55 p. m.	—	—	—	—	—	—	—				←— Stroph. 1 mg
9 h	über 360	238	301	126	116	14 016	36				Leichtes Atmen. Ödem verschwunden!
9 h 25	über 360	222	291	138	112	15 456	—	2700	2300		
2. II. 11 h	298	158	228	140	84	11 760	18	2400	2600		Geringere Zyanose
3. II. 10 h	310	188	244	112	96	10 752	24	2300	1800	61,4	Ausserordentliche Besserung des subj. Befindens gegen Anfang der Kur.

Wir sahen in diesen Fällen die bekannten Digitaliswirkungen, aber im Gegensatz zu den therapeutischen Effekten wie sie die innere Therapie erzielt, kommt hier die subjektive und objektive Besserung nicht erst am zweiten oder dritten Tag, sondern schon am Tage der Behandlung selbst in voller Höhe zur Entwicklung. Der tastende Finger fühlt bald nach der Injektion das charakteristische Vollerwerden des Pulses, die Atemnot läßt sichtlich nach und schon nach wenigen Stunden setzt die Diurese ein. Unmittelbar nach der Injektion fühlt der Kranke eine wohltätige Erleichterung in der Herzgegend, ein Nachlaß des Herzdruckes und der Atemnot und fast mit Regelmäßigkeit tritt in der der Einspritzung folgenden Nacht auch der Schlaf wieder ein.

Die größten therapeutischen Erfolge hat die Methode aber dort, wo das kranke Herz nicht allmählich, sondern unter lebensbedrohenden Erscheinungen plötzlich versagt: bei der akuten absoluten Herzschwäche vorgeschrittener Herzerkrankungen. Da stellt Strophanthin

die beiden bisher allein üblichen Medikamente, Koffeïn und Kampher, in den Schatten. Mehrere Beobachtungen stehen uns zu Gebote, welche eine lebensrettende Wirkung des Strophanthins in solchen Fällen beweisen. Da die gefährliche Natur dieser Zustände rasches Handeln verlangt und sich der durch messende Beobachtung bedingte Zeitverlust meist verbietet, so haben wir nur in einem Falle akuter Herzinsufficienz Gelegenheit gefunden, fortlaufende Blutdruckmessungen auszuführen.

4. Acute Herzinsufficienz.

Patient 25. 45 Jahre alter Mann.

Erste Aufnahme 13. November 1905, entlassen 2. Dezember 1905.

Diagnose: Myocarditis chronica. Seit Oktober 1905 Kurzatmigkeit und Husten, Potus: Bier und Schnaps. Mittelgroßer Mann mit guter Muskulatur und Fettpolster, sitzt orthopnoeisch aufrecht. Ödem der beiden Füße und Unterschenkel, beschleunigte und angestrengte Atmung, etwas trockener Katarrh, besonders links. Herz: Absolute Dämpfungsgrenzen: Mitte Sternum, oberer Rand der vierten Rippe, Mammillarlinie. Relative Dämpfungsgrenzen; zwei Centimeter rechts vom Sternum, oberer Rand der dritten Rippe, etwas außerhalb der Mammillarlinie, Spitzenstoß nicht zu fühlen, Herztöne leise, unregelmäßig, ungleichmäßig, unrein. Puls an der Radialis sehr klein, kaum fühlbar, ungleich und unregelmäßig. Abdomen leicht aufgetrieben. Leber überragt 2½ Finger breit den unteren Rippenrand, ist derb. Milz ist eben zu fühlen.

Patient erhält innerhalb 12 Tagen 2,7 g Digitalispulver. Am dritten Tage des Digitalisgebrauchs tritt Besserung ein und es kommt die Diurese in Gang. Die Digitaliskur befreit den Patienten von seinen Beschwerden. Patient wird aber bald nach seiner Entlassung wieder arbeitsunfähig und kommt von Neuem zur Aufnahme.

Zweite Aufnahme: 13. Februar 1906. Patient ist in einem ähnlichen Zustand wie bei der ersten Aufnahme, aber mit geringeren Ödemen. Der Kranke entzog sich durch vorzeitigen Austritt am Tage nach seiner Aufnahme der Beobachtung und Behandlung. Schon nach 14 Tagen wird er, diesmal nicht bewegungsfähig, in die Klinik verbracht.

Dritte Aufnahme: 1. März 1906. Der Kranke ist seit wenig Stunden in einem höchst trostlosen Zustand; starke Ödeme, hochgradigste Dyspnoe, 40 Respirationen in der Minute; er ist fast pulslos, am Herzen sind noch 52 Schläge, ganz irregulär in der Minute zu zählen; Kollapstemperatur, dabei starke Blässe und Cyanose des Gesichts und der Hände, Extremitäten und Nasenspitze fühlen sich kalt an. Patient hustet ein schaumiges Sputum aus, das zeitweise mit Blut vermischt ist. Der Leib ist etwas aufgetrieben, Fluktuation fraglich, die Leber hart und empfindlich, reicht bis zur Nabelhöhe. Über den Lungen zahlreiche bronchitische Geräusche, RHU die Zeichen eines Ergusses. Herz: Nach rechts 1½ Finger breit über dem Sternum,

nach oben dritte Rippe, nach links 2 Querfinger breit über der Mammillarlinie. Diffuse Erschütterung der Herzgegend ohne palpablen Spitzenstoß. Der erste Ton an der Spitze laut, unrein, der zweite Pulmonalton akzentuiert.

Der Kranke läßt von seiner Aufnahme, etwa um 10 Uhr früh, bis nachmittags um 6 Uhr nur 30 ccm Urin. Der Harn enthält Spuren Eiweiß. Der Zustand wird von Stunde zu Stunde bedrohlicher. Einleitung der Strophanthinkur.

Patient 25. 45 Jahre alt, chronische Myocarditis mit akuter Insufficienz.

Zeit		Mittl. Druck	Amplitude A.	Frequenz n.	A. n.	Respiration	Diurese	
1. III.	6 h 40 p. m.	110	20	152	3040	40	—	
	7 h 30	—	—	—	—	—	—	← 0,75 mg Strophanthin.
	8 h	—	—	—	—	30	—	Puls viel besser, Patient etwas ruhiger.
	9 h 35	131	42	148	6216	—	900	
2. III.	4 h 5 p. m.	112	48	108	5184	30	—	Nacht ohne Engigkeit, schläft, fühlt sich wohl!
	4 h 12	—	—	—	—	—	—	← 0,5 mg Strophanthin.
	4 h 50	106	66	100	6660	24	1500	Augenfälliges Verschwinden d. Dyspnoe.
				Nach Strophanthin- und Digitaliskur				
14. III.		119	58	56	3248	16	1200	

Mit einer kleiner bemessenen Dosis (0,75 mg) gelingt es, einen solchen Umschwung an dem darniederliegenden Kreislauf herbeizuführen, daß der vorher kaum fühlbare Puls zählbar und kräftig wird, die starke Atemnot rasch nachläßt und bald ganz verschwindet, und daß die schon versiegende Diurese in Gang kommt. Einige weitere Injektionen in den nächsten Tagen, denen schließlich noch eine Digitaliskur folgte, brachten die Ödeme zum Verschwinden und stellten die Kompensation wieder vollständig her; die erste Strophanthininjektion hat unter unseren Augen einen lebensbedrohenden Zustand aufgehoben.

Es hat sich hier, wie in einem ähnlichen Falle, den der eine von uns bereits anderen Ortes mitgeteilt hat,[1]) um rasche Hülfe bei Versagen des linken Ventrikels gehandelt. Blässe des Gesichts und

1) A. Fraenkel, Therap. d. Gegenw. 1907, Februarheft.

der Hände, untermischt mit Cyanose, speziell der gipfelnden Teile, ein kleiner, kaum fühlbarer rascher Radialpuls sind Zeichen dafür, daß die Peripherie des Organismus schlecht mit Blut versorgt wird, daß der linke Ventrikel in seiner Pumpkraft nachläßt. Hier kommt dem kranken Herzen die neue Form der Digitalishülfe besonders zustatten, weil sie das Herz sofort befähigt, seine Systolen wieder vollständig auszuführen. Aber auch bei jenen anderen akuten Herzschwächezuständen, die mit jagendem, aber vollem Puls und mit extremer Cyanose und Dyspnoe einhergehen, d. h. wo die rechte Kammerhälfte zu versagen droht, der Lungenkreislauf stockt und die Peripherie nur schlecht ventiliertes Blut enthält, kann das Strophantin die eminente Gefahr rasch beseitigen.

Das Strophanthin hat vor anderen Herztonicis den großen Vorzug, daß es die Herzleistung nicht nur im Moment der Gefahr hebt, sondern auch über diesen Moment hinaus die Verbesserung der Herzleistung festzuhalten im Stande ist. Der Arzt, der unter dem Einfluß einer intravenösen Strophanthininjektion den Puls seines Kranken voll und langsam, die Atmung freier werden sieht, kann seinen Kranken selbst nach großer Gefahr getrost verlassen. Die einmal erzielte Strophanthinwirkung wird in den nächsten Stunden nicht verschwinden und kann in voller Höhe bis zu 24 Stunden andauern.

Gegenüber diesen Erfolgen stehen auch einige Fälle unserer Beobachtungen, die wider unser Erwarten durch die intravenöse Strophanthininjektion nicht beeinflußt wurden. Ein besonders interessantes Beispiel führen wir im Folgenden an:

5. Ein therapeutisch gegen Strophanthin refraktärer Fall.

Patient 12. 51 Jahre alter Mann.

Erste Aufnahme: 18. Juli 1904, entlassen 1. August 1904.

Anamnese: Im Jahre 1900 Anfall, Schwindel bei der Arbeit, Krämpfe in Arm und Rücken, daß er den Mund nicht schließen konnte, dann Erbrechen. War 5 Wochen im Bürgerspital. Vorgestern Abend ähnlicher Anfall, Krämpfe, bei denen die Finger verzogen wurden, konnte sich nicht vom Stuhl erheben, und fiel zurück. Wiederum nachfolgendes Erbrechen und „seit gestern früh“ kann Patient keinen Urin lassen. Im Sanitätswagen in die Klinik gebracht. Während die Anamnese erhoben wird, sollen Wadenkrämpfe und Krämpfe in den Armen aufgetreten sein.

Status: Tiefliegende Augen, klares Bewußtsein, Puls 80, Blutdruck 165 mm Hg, Schlängelung der Temporalis, keine Ödeme. Lunge, rechts oben Dämpfung unter der Fossa supraspinata; links dort einige knackende Geräusche. Herz: Spitzenstoß im vierten Interkostalraum, innerhalb der Mammillarlinie; absolute Dämpfung 3. Rippe, linker

Sternalrand, etwas außerhalb der linken Mammillarlinie. Erster Ton unrein, zweiter Aortenton etwas akzentuiert, Urin Spur Albumen, später frei.

Patient wurde auf den Magen behandelt, ausgehebert, faradisiert und bekam Carbolpillen, wobei die Symptome vollständig verschwunden sein sollen.

Zweite Aufnahme 22. Januar bis 20. Februar 1906.

Anamnese: Seit Anfang 1905 Schwindel beim Bücken, Herzklopfen und Engigkeit. Im Sommer bemerkte der Arzt Anschwellung der Beine. Seit Ende Dezember 1905 aufgetriebener Leib. Seit Januar auch Schwellung der Genitalien und des Leibes. Status: Starke Cyanose, sehr starke Ödeme. Lungen: Überall trockene und feuchte bronchitische Geräusche. Herz: Relativ nach rechts 1½ Querfinger über den rechten Sternalrand, Mitte der 3. Rippe 1 Querfinger außerhalb der linken ML. Absolut: Mitte Sternum, 4. Rippe, linken Parasternallinie. Herztöne leise. Erster Ton an der Spitze unrein, zuweilen ein Geräusch, keine Akzentuation der zweiten Töne. Herzaktion regelmäßig, 82 in der Minute. Puls klein, leicht unterdrückbar. Ödem der Bauchdecken, Leber bis zur Nabelhöhe, Milz perkutorisch vergrößert, Ascites vorhanden. Urin bei der Aufnahme eine Spur Eiweiß, das bei Bettruhe verschwindet. Im Sputum Herzfehlerzellen, Hämoglobin 170 Proz. Puls inaequal, klein, schlecht gefüllt.

Diagnose: Vitium cordis decompensatum, stenosis ostii venosi sinistri. Daher intravenöse Strophanthintherapie (vgl. Tabelle S. 95).

Wir ersehen aus der Tabelle, daß nach jeder Strophanthininjektion eine Reaktion des Kreislaufs eintritt: Die Amplitude nimmt etwas zu, die Pulszahl fällt etwas. Freilich sind diese Anderungen im Allgemeinen recht gering. Einmal (am 25. I.) bleiben sie nach einer ½ mg Dosis aus. Die Urinsekretion ist unter der Strophanthinwirkung größer als nach Aussetzen des Mittels, trotzdem offenbar lange nicht groß genug, um eine Entwässerung herbeizuführen. Die Ödeme bleiben unverändert bestehen und das schlechte subjektive Befinden des Patienten bessert sich nicht. Digitalispulver per os gegeben, hat noch weniger, überhaupt keinen Effekt.

Die Situation ändert sich aber vollkommen, sobald nach Aussetzen jeder Herzmedikation Theocin verabreicht wird; jetzt steigt die Diurese bis auf 4 Liter am Tage, der Patient wird rasch beschwerdefrei und leistungsfähig.

Dieselbe Beobachtung der Unwirksamkeit der Digitalistherapie trotz Pulsverlangsamung, und dagegen eines glänzenden Erfolges durch Theocin wiederholte sich bei einem nächsten Spitalaufenthalt des Patienten. Auch diesmal konnte Digitalispulver, von dem soviel gereicht wurde, bis Kumulationserscheinungen eintraten, die

Patient 12. 51 Jahre alt, Chronische Nephritis

Zeit	Pulsdruck am rechten Oberarm in cm Wasser				Frequenz n.	Produkt A. n.	Flüssigkeitseinfuhr in 24 St.	Diurese in 24 St.	
	Maximum	Minimum	Mittel beider Werte	Amplitude A.					
22. I. 12 h	170	112	141	58	80	4640	—	—	
3 h 45	160	112	136	48	72	3456	—	—	
3 h 49	—	—	—	—	—	—	—	—	←⋘ Stroph. 1 mg.
4 h	172	110	141	62	68	4216	—	—	Herzaktion stärker. Bigeminie am cor.
6 h	170	110	140	60	76	4560	—	1600	
23. I. 10 h	172	108	140	64	76	4864	—	—	Keine subjekt. Änderung.
11 h 3	—	—	—	—	—	—	—	—	←⋘ Stroph. 0,5 mg.
12 h	182	116	149	66	84	5544	—	—	
4 h	164	104	134	60	80	4800	1350	2250	Zeitweise Bigeminie.
24. I. 9 h	164	105	134	59	84	4956	—	—	
11 h 8	—	—	—	—	—	—	—	—	←⋘ Stroph. 0,5 mg.
11 h 35	170	100	135	70	80	5600	—	—	
3 h	180	114	147	66	80	5280	1350	1750	Bigeminie häufiger.
25. I. 10 h	166	100	133	66	76	5016	—	—	Keine subjektive Besserung.
10 h 26	—	—	—	—	—	—	—	—	←⋘ Stroph. 0,5 mg.
11 h	174	116	145	58	72	4176	—	—	
6 h	180	116	148	64	72	4608	1250	1700	
26. I. 9 h	160	90	125	70	80	5600	1350	950	Keine Besserung.
27. I. 9 h	162	100	131	62	80	4960	1400	600	
28. I. 6 h	180	120	150	60	80	4800	1350	650	
29. I. 10 h	165	110	137	55	72	3960	—	—	
4 h 20	—	—	—	—	—	—	—	—	←⋘ Stroph. 0,5 mg.
6 h	175	105	140	70	64	4480	1400	1200	
30. I. 10 h	154	96	125	58	80	4640	1350	750	
31. I. 11 h	156	100	128	56	68	3808	1300	600	} Täglich 0,3 Pulv. fol. Digit.
1. II. 10 h	170	108	139	62	72	4464	1300	700	
3. II. 10 h	146	88	117	58	76	4408	1050	400	
4. II. 10 h	—	—	—	—	—	—	1400	1250	Theocin 0,8.
5. II. 10 h	162	100	131	62	84	5208	900	2700	„ 1,2.
6. II. 10 h	—	—	—	—	—	—	900	3900	„ 1,2.
7. II. 10 h	—	—	—	—	—	—	900	1050	0
8. II. 10 h	—	—	—	—	—	—	1250	800	0
9. II.	—	—	—	—	—	—	1600	700	} Täglich 1,2 Theocin.
10. II.	—	—	—	—	—	—	1250	1400	
11. II.	—	—	—	—	—	—	950	4505	
12. II.	—	—	—	—	—	—	1200	4400	
13. II.	—	—	—	—	—	—	1250	2800	
14. II. 10 h	148	115	55	60	20	3300	1200	1600	
15. II. 10 h	144	112	64	60	16	3840	—	—	Kein Ödem mehr.

Diurese nicht in Gang bringen, während dies durch Theocin wieder prompt gelang. Genauere Blutdruckmessungen liegen diesmal nicht vor.

Nach mehrmonatlichem Aufenthalte in der Klinik starb Patient am 6. Oktober 06. In den letzten Lebensmonaten hatte sich das Bild chronischer Urämie ausgebildet. Eiweiß war aufgetreten, das

vorher und in der Zeit unserer Beobachtungen nur ganz vorübergehend in kleinsten Mengen zu konstatieren war. Der Eiweißgehalt des Urins steigerte sich schließlich bis zu 8 und 11 Proz. nach Esbach. Der Harn, früher von Formelementen frei, enthielt große Mengen granulierter Zylinder und wurde bluthaltig.

Wir lassen den uns von Herrn Prof. Dr. Chiari gütigst zur Verfügung gestellten Auszug des Sektionsprotokolls folgen.

Körper 173 cm lang, mäßig stark gebaut, mit starkem Ödem der Arme, des Rückens, der seitlichen Bauchteile und der unteren Extremitäten. Am Scrotum und Penis äußerst starkes Ödem. In der rechten Leistenbeuge die Epidermis an zwei Stellen blasenförmig aufgehoben. An der Streckseite des rechten Vorderarms ein etwa 2 qcm großes Ulcus in der Haut, mit einem abhebbaren Schorf bedeckt. Am linken Ellenbogen eine zum Teil verteilte, 2 cm lange Inzision, aus der bei Druck Eiter kommt. Allenthalben zerstreut in der Haut des ganzen Körpers kleinste bis 2 mm messende Stellen von Nekrose nnd aus solchen Nekrosestellen entstandene Ulcera.

Weiche Schädeldecken blaß. Horizontalumfang des Schädels 53 cm. In dem Sinus der Dura flüssiges dunkles Blut. Die inneren Meningen leicht diffus verdickt und ödematös. Das Gehirn ohne pathologische Veränderung.

Die Schleimhaut der Halsorgane gerötet. In der Trachea reichliche wässerig-schleimige, schaumige Flüssigkeit. In der linken Pleurahöhle 300 ccm hämorrhagisch-seröse Flüssigkeit. Die linke Lunge stellenweise adhärent. Die rechte Lunge frei. Beide Lungen voluminös, blutreich, ödematös, substanzärmer. Im linken Unterlappen ein mannsfaustgroßer dunkelroter Infarzierungsherd. In der Arteria pulmonalis des Oberlappens der rechten Lunge ein obturierender embolischer Thrombus. Im Herzbeutel 200 ccm hämorrhagischen Serums mit Fibrinflocken. Auf dem Pericardium frische fibrinöse Auflagerungen. Das Herz ist in allen seinen Teilen größer, am meisten aber ist der rechte Ventrikel vergrößert. Die Klappen zart. In der Aorta nur ganz geringe fleckige Intimaverdickungen.

In der Bauchhöhle 1 Liter leicht getrübter, Fibrinflocken enthaltender seröser Flüssigkeit. Die Leber etwas kleiner, leicht cirrhotisch. In einzelnen größeren Venae hepaticae der Wand adhärente Thromben. In der Gallenblase spärliche helle Galle. Die Milz klein, härter, ziemlich blutreich. Die Nieren deutlich größer, sehr derb. Ihre Außenfläche glatt, von buntem Aussehen, indem kleine weiße Flecken mit dunkelrot gefärbten Stellen abwechseln. Auch auf Durchschnitten ist die Rinde weißlich gefleckt. Magen und Darm ohne pathologische Veränderung, ebenso der Genitalapparat, das Pankreas und die Nebennieren. Die Vena femoralis dextra ausgedehnt, thrombosiert.

Die mikroskopische Untersuchung von Schnitten der Haut mit den kleinen Nekrose- und Ulcerationsstellen erwies daselbst Nekrose in der Cutis und Eiterung. Bei Färbung der Schnitte nach Gram ließen sich

Gram-positive Staphylokokken in dem Eiter nachweisen. — Amyloidreaktion an den Nieren ergab negatives Resultat.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Cirrhosis hepatis gradus levioris, Morbus Brightii chronicus. Emphysema pulmonum. Hypertrophia cordis totius praecip. ventriculi dextri. Thrombosis venae femoralis dextrae. Embolia ramorum Arteriae pulmonalis. Infarctus haemorrhagicus pulmonis sinistri. Thrombosis venarum hepaticarum. Hydrops universalis. Phlegmone suppurativa cubiti sinistri. Pericarditis seroso-fibrinosa. Embolia cutis multiplex.

Die pharmakologische Epikrise dieses Falles ist nun in mehrfacher Hinsicht lehrreich. Als wir die Strophanthintherapie einleiteten, gingen wir von der Annahme aus, daß eine dekompensierte Herzaffektion vorliege; der spätere Verlauf aber, und vor allem die Sektion haben erwiesen, daß es sich um eine Nierenerkrankung gehandelt hat und daß eine wesentliche Schwäche des Herzens jedenfalls zur Zeit der Strophanthinmedikation nicht bestand.

So finden auch die Erfolge und Mißerfolge unserer Therapie ihre volle Erklärung. Auf Strophanthin geben die „Indikatoren“ Amplitude, Frequenz, Urinmenge einen Ausschlag, aber die physiologische Wirkung zeitigte keinen nennenswerten therapeutischen Erfolg. Dies lag offenbar daran, daß ein Nachlassen der Herztätigkeit nicht oder doch nur in geringem Maße stattgefunden hatte. Daher konnte die Anspornung des Herzens bis zur optimalen Leistung an der gesamten Sachlage wenig ändern. Das Krankheitsbild wurde durch die Beseitigung des „kardialen Anteils“ nicht wesentlich verschoben, weil eben dieser kardiale Anteil eine verschwindende Rolle spielte im Vergleich zu dem renalen Anteil. Die Stauung war zum ganz überwiegenden Teil bedingt durch ungenügende Tätigkeit nicht des Herzens, sondern der Niere. Daher dann der brillante Erfolg eines harntreibenden Mittels aus der Coffeïngruppe.

Dabei ist noch die Tatsache bemerkenswert, daß die Wirkung auf das Herz viel geringer war als wir sie sonst in unseren Fällen, d. h. bei richtigen kardialen Stauungen nach gleicher Strophanthingabe gesehen haben. Es entspricht dies der allbekannten pharmakologischen Tatsache, daß gesunde Organe weniger leicht zu beeinflussen, weniger leicht „umzustimmen“ sind als kranke. Auch decken sich hiermit die Erfahrungen, welche wir über die Wirkung des Strophanthins einerseits an gesunden, anderseits an kranken, aber gut compensierten Herzen gemacht haben. (Die diesbezüglichen Untersuchungen über die Bedeutung des Strophanthins für die funktionelle Prüfung des Herzens sind noch nicht abgeschlossen und sollen erst später publiziert werden).

In die gleiche Kategorie wie Pat. 12 gehören Pat. 11 und Pat. 17 (Anhang). In beiden Fällen versagte Strophanthin, in dem einen Fall, Pat. 17 mit chron. Bronchitis trotz deutlicher Ausschläge an Amplitude und Puls. In beiden Fällen handelt es sich nicht um reine kardiale Stauungen. Wenn wir heute wieder vor dem gleichen Fall stünden, würden wir ihn richtiger zu beurteilen und anzugreifen wissen. Physiologische Wirksamkeit des Strophanthins bei therapeutischem Versagen wird uns den Gedanken nahe legen, daß diese Stauung nicht durch ungenügende Herztätigkeit bedingt ist, d. h. daß die Ursache des Odems wo anders als im Herzen ihren Sitz haben muß.

Auch was diese **diagnostische** Seite anlangt, zeigt sich die intravenöse Strophanthintherapie der üblichen Digitalisverabreichung per os unendlich überlegen, ja die neue Methode macht eigentlich erst diese Art diagnostischen Schließens praktisch brauchbar. Denn der Eintritt einer Digitaliswirkung per os geht so langsam von statten, daß das Bild verwischt wird, und man, da die Wirkung in diesen Fällen an sich gering ist, zweifelhaft bleibt, ob überhaupt eine Wirkung da ist oder nicht — ganz abgesehen davon, daß man mit dem Warten auf den Eintritt der oralen Digitaliswirkung kostbare Zeit verlieren kann.

Dies führt uns noch auf einen weiteren Punkt. Die heutige Lehre der Klinik ist bekanntlich die, daß es Herzen und Herzerkrankungen gibt, welche gegen Gifte aus der Digitalisgruppe refraktär sind. Unser Fall legt die Vermutung nahe, daß in manchen dieser Fälle die Wirkungslosigkeit bloß eine therapeutische, nicht aber eine herzphysiologische ist. Um hierüber Klarheit zu schaffen, müßte bei künftigen klinischen Beobachtungen die Wirksamkeit der Digitalisgifte nicht mehr wie bisher bloß am Eintreten oder Ausbleiben des therapeutischen Effektes gemessen werden, sondern es müßten alle physiologische Indikatoren, vor allem auch die Amplitude zur Beurteilung herangezogen werden.

III. Indikationen, Dosierung, Nebenwirkungen.

Ziehen wir nun das Schlussergebnis aus unseren Beobachtungen, wie wir sie in vorigem Abschnitt auszugsweise dem Leser vorgeführt haben, so können wir sagen: Die neue Methode der Digitalismedikation hat vor der alten 3 fundamentale Vorzüge: 1. Die Raschheit der Wirkung; innerhalb weniger Minuten oder Viertelstunden kann ein völliger Umschwung der Situation eintreten. 2. Die Sicherheit der Wirkung; alle Zufälligkeiten der intestinalen Darreichung

fallen fort (mangelhafte oder verzögerte Resorption, Erbrechen, Durchfall). 3. Das Fehlen der intestinalen Störungen.

Die Raschheit und Zuverlässigkeit der Wirkung ist nicht nur deshalb so wertvoll, weil der Patient rasch von einem qualvollen oder gefährlichen Zustand erlöst wird, sondern auch deshalb, weil sie in der Art eines präzisen Experimentes oder einer prompten chemischen Reaktion den Arzt sofort über die Sachlage aufklärt und seinem weiteren Handeln die Wege weist.

Im einzelnen möchten wir die Indikationen folgendermaßen präzisieren:

1. Souverän ist die Methode in allen Fällen bedrohlicher Herzschwäche, gleichgültig, ob diese auf einem Nachlaß des linken oder des rechten Ventrikels beruht, ob sie als Folge einer Herzmuskel- oder einer Herzklappenerkrankung auftritt oder ob sie das Herz eines Nephritikers befällt; überall da, wo das plötzliche Versagen des Kreislaufs nicht von Insuffizienz der Niere oder Gefäße herrührt, sondern cardiale Ursachen hat, ist Strophanthin indiziert.

2. Eine relative Indikation hat die Methode in allen Fällen subakuter und chronischer Herzinsuffizienz, in denen der Kranke, ohne daß unmittelbare Gefahr besteht, so sehr leidet, daß man ihm rasch Hilfe bringen möchte. In geeigneten Fällen dieser Art ist der objektive und vor allem auch der subjektive therapeutische Effekt ein überaus prompter und überraschender. Mitunter genügt eine einzige Injektion, um dauernde Kompensation zu erzielen (Patient 13). Andernfalls kann man so vorgehen, daß man nach der, die erste Erleichterung verschaffenden Strophanthininjektion innerhalb der ihr folgenden 24 Stunden mit der internen Digitalisbehandlung beginnt. So erreicht man, daß die Digitaliswirkung einsetzt um dieselbe Zeit, wo die Strophanthinwirkung abklingt, und der Nachteil des Latenzstadiums der internen Digitalistherapie ist umgangen.

3. kommt die Methode als Ersatz für innere Medikation überall dort in Betracht, wo der Zustand des Magens oder des Darmes z. B. vor oder nach größeren chirurgischen Eingriffen bei Herzkranken oder die Benommenheit eines Kranken die innere Therapie ausschließen, oder wo eine ausgesprochene Idiosynkrasie gegen die galenischen Präparate besteht. [1])

4. wird man in diagnostisch schwierigen Fällen neben und

1) Selbstverständlich darf wegen der Gefahr einer Kumulation Strophanthin intravenös dann nicht gegeben werden, wenn der Patient in den letzten Tagen ein Digitalispräparat erhalten hat.

mit dem therapeutischen auch den diagnostischen Wert der neuen Methode in Anschlag bringen. Freilich müssen gerade über diesen Punkt noch weitere Erfahrungen gesammelt werden. (Man vergleiche oben die Epikrise zu Fall 12).

Die wirksame Einzeldosis für den Erwachsenen ist 1 mg, also der Inhalt einer Tube; auch Gaben von $^1/_2$ und $^3/_4$ mg sind oft schon wirksam. Die Dosis von 1 mg sollte unseres Erachtens nicht überschritten werden, wenigstens nicht innerhalb 24 Stunden. (Vergleiche Fall 3 im Anh.) In mindestens 24stündigen Zwischenräumen wird diese Dosis auch bei wiederholter Injektion ohne Kumulationserscheinung ertragen.

In wieweit es angezeigt ist, in gemessenen Abständen häufigere Injektionen zu machen, und in wieweit dann die Methode berufen ist die interne Digitalistherapie noch weiter zu ersetzen, darüber können nur ausgedehntere klinische Untersuchungen entscheiden.

In Fällen höchster Herzinsuffizienz, bei Moribunden, ist vorsichtiges Vorgehen besonders angezeigt. Man gibt dann die Dosis von 1 mg nicht auf einmal, sondern injiziert zuerst $^1/_4$—$^1/_2$ mg und wenn dies gut vertragen wird, den Rest im Verlauf von einer halben bis einer Stunde. Leider ist die intravenöse Strophanthintherapie nicht ohne Nebenwirkung; unlieb waren uns Fröste und flüchtige Temperatursteigerungen, die sich in einer Anzahl von Fällen an die Einspritzungen anschlossen. Um die Übersichtlichkeit der Tabelle nicht zu stören, haben wir dort die diesbezüglichen Notizen weggelassen. Wir konnten dies umsomehr, da die Erscheinungen nur subjektiv unangenehm waren, den therapeutischen Effekt aber nicht beeinträchtigten. Wir haben im ganzen 8 solcher fieberhaften Reaktionen gesehen. Im Falle 13 trat sie 1 Stunde 25 Minuten nach der Injektion auf, und zwar so, daß der Kranke Engigkeit bekam, Cyanose des Gesichtes und ziemlich starken Frost. Der Zustand dauerte etwa $^1/_2$ Stunde und schien uns kurze Zeit besorgniserregend. Die Temperatur erhob sich nach einigen Stunden bis auf 38,8. Ähnlich, aber leichter waren diese komplizierenden Nebenerscheinungen in anderen Fällen. Seitdem wir die durch Boehringer hergestellten Lösungen benutzten — früher hatten wir die Lösungen selbst gefertigt — haben wir die Zustände kaum mehr erlebt. Auch Mendel, von den Velden und Stark, denen das Präparat nur in der Handelsform zugängig war, betonten ausdrücklich, daß sie die schon auf dem Kongresse mitgeteilten Nebenwirkungen nicht gehabt hätten. Auch bei den durch den einen von uns (Fr.) im Lauf des letzten Jahres in der Privatpraxis ausgeführten etwa 20

Injektionen blieb jede derartige Nebenwirkung aus. Dagegen wurde uns allerdings mündlich von befreundeter Seite von zwei weiteren hierher gehörigen Beobachtungen erzählt.

Was die Ursache dieser gelegentlich auftretenden Fröste ist und wie sie etwa vermieden werden könnten, vermögen wir noch nicht zu durchschauen. Bei weiteren Beobachtungen wird gerade auf diese Frage das Augenmerk zu richten sein.

IV. Technik.

Aus Gründen der Asepsis verwenden wir eine ganz aus Glas hergestellte Spritze. Sie wird vor jeder Einspritzung ausgekocht. Es wurden in den letzten Jahren von Mendel[1]), Frank[2]) und von Strauß[3]) Methoden, Spritzen und Kanülen für intravenöse Injektionen angegeben und empfohlen. Uns hat die Glasspritze mit dünner Kanüle die Dienste getan. Auf alle Fälle ist dafür Sorge zu tragen, daß die Spritze frei bleibt von größeren Luftblasen.

Die Stauung machten wir gewöhnlich am Oberarm nicht mit der Aderlaßbinde, sondern mittelst eines Gummischlauches. Er wird so fest angelegt, daß die Kubitalvene hervortritt, ohne daß der Radialpuls aufhört. Befestigt wird der Schlauch mittelst einer Péan-Klemme, welche auch von einer nicht geübten Assistenz leichter als die Aderlaßbinde so abgenommen werden kann, daß eine Bewegung des Armes vermieden wird. Und darauf kommt es an. — Wir gehen so vor, daß wir nach dem Einstich in die Vene erst etwas Blut in die Spritze eindringen lassen (kommt kein Blut, dann ist man nicht in der Vene und muß von neuem einstechen). Alsdann wird die Stauung aufgehoben und der Inhalt der Spritze langsam und ohne Druck in die kollabierte Vene injiciert.

Bleibt bei dieser Prozedur der Arm unbewegt und die Kanüle in der Vene, so treten keinerlei lokale Reizerscheinungen nach der Injektion auf. Wenn solche vorkommen, dann ist Strophanthin in die Venenwand, Muskulatur oder Unterhautzellgewebe eingedrungen. Es kann dann zu schmerzhaften Infiltrationen kommen, die mit kühlen Umschlägen von essigsaurer Tonerde leicht zu bekämpfen sind und innerhalb kürzester Zeit verschwinden. Abszedierungen haben wir in keinem Falle gesehen.

V. Theoretisches über die Wirkung des Strophanthins auf den Kreislauf.

Außer dem praktischen bieten unsere Versuche noch ein großes theoretisches Interesse.

---

1) Mendel, Tb. Monatsh. 1902, Münch. med. Wochenschr. 1905 No. 4.
2) Frank, Zeitschr. f. Fortschr. 1905 No. 22, Th. Monatsh. 1901 H. 12.
3) Strauß, Deutsche med. Wochenschr. Bd. 57 No. 4.

Die Beobachtungen von Pulsfrequenz und Pulsqualität, verbunden mit den Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks vor und nach der Einspritzung sind geeignet Aufschluß zu geben über die Kreislaufsverhältnisse Herzkranker und über das Wesen ihrer Beeinflussung durch Digitalispräparate. Die intravenöse Methode ist für derartige pharmakologische Untersuchungen deshalb besonders geeignet, weil die Wirkungen so rasch und sicher eintreten, wie beim Tierexperiment im Laboratorium. Stellen wir zunächst die Tatsachen zusammen!

Die absolute Höhe des Blutdrucks erleidet in unseren Fällen durch Strophanthininjektion keine bemerkenswerte Veränderung, jedenfalls keine größere als sie schon durch einfache mit der Injektion verbundene Erregung bei dem Kranken erzeugt werden könnte.

Der absolute Blutdruck ist, beiläufig bemerkt, vielfach recht hoch. Als Ursache hierfür liegt Arteriosklerose oder Nephritis vor; aber auch in Fällen schwerer kardialer Insuffizienz ohne Gefäß- und ohne Nierenerkrankungen können wir ja, wie wir jetzt allgemein annehmen, hohen Blutdruckwerten begegnen. Hoher Blutdruck ist kein Zeichen eines suffizienten Herzens, und die Beeinflussung des Blutdrucks durch Strophanthin ist kein Kriterium für eine gute Digitaliswirkung oder für ihr Ausbleiben.

Anders die Amplitude. Als erste markante und fast unmittelbar nach der Injektion einsetzende Wirkung des Strophanthins auf den Zirkulationsapparat konnten wir in allen Versuchen, in denen sich das Mittel wirksam erwies, ausnahmslos das Anwachsen der Amplitude konstatieren. Gleichzeitig mit dem Anwachsen der Amplitude oder unmittelbar nachher finden die palpablen Pulsveränderungen und Verbesserungen statt.

Nächst der Pulsamplitude wird die Pulsfrequenz durch Strophanthin beeinflußt. Folgende Tabelle zeigt, daß bei der intravenösen Injektion hochgradige Pulsverlangsamungen bis zu 50 Proz. und auch Bradycardie schon nach 0,75 mg zustande kommen können. ebenso wie nach mehrtägiger Verabreichung eines galenischen Präparates per os. (S. Tab. S. 103.)

Die Amplitudenvergrößerung geht der Frequenzabnahme voraus; erstere ist nach 3—4 Min. schon ausgeprägt; die Pulsverlangsamung aber tritt oft erst nach Stunden manchmal erst am folgenden Tag ein. Endlich ändert sich das Amplituden-Frequenz-Produkt (d. i. Amplitude mal Frequenz oder A. n) unter dem Einflusse des Strophanthins.

Patient	Geschlecht	Puls vor Strophanthin	Puls nach Strophanthin	Verlangsamung um %	Menge Strophanthin
Pat. 16	männl.	120	84	30	2 + 1 mg
„ 13	männl.	92	72	21,6	1 mg
„ 18	weibl.	132	72	44	1 mg
„ 25	männl.	152	100	34,2	0,75 + 0,5 mg
„ 19	weibl.	108	60	44,5	2 + 1 mg
„ 25	männl.	132	68	48,4	2 + 1 mg
„ 22	männl.	140	68	51,4	1,2 + 1 mg
„ 3	männl.	72	48	33,8	2 + 1 mg
„ 7	männl.	120	96	20	2 + 1 mg
„ 14	weibl.	140	76	45,4	1 mg

Pat.	Geschlecht	Amplitude nach Min.	von ccm Wasser:	auf ccm	Pulsfrequenz nach Min.	von in der Minute	auf
Pat. 13	männl.	3	62	78	3	92	92
		5	—	80	5	—	80
Pat. 18	weibl.	3	40	50	3	132	136
		5	—	66	5	—	108
Pat. 16	männl.	3	104	116	erst am folg. Tag Pulsverlangsam.		
		17	—	128	—	128	108

Und zwar können wir zwei Stadien unterscheiden. In dem ersten Stadium maximaler Digitaliswirkung wächst die Amplitude so stark, daß trotz des Rückgangs der Frequenz das Produkt beider zunimmt; ja es kann bis auf das Doppelte steigen. In dem zweiten, dem Endstadium, nach endgültiger Wiederherstellung der Kompensation, wird das Produkt A×n wieder kleiner, ist aber selbst nach Beseitigung großer Oedeme oft noch größer als während der Kreislaufsstörungen und vor der Kur. Aber die Zusammensetzung der Faktoren des Produktes ist jetzt eine andere geworden. A bleibt dauernd groß, n dauernd kleiner als vorher. Hierzu einige Beispiele.

		A	n.	A · n.
Pat. 13 (Herzinsufficienz bei Myocarditis)	Vor der Injekt.	58	96	5338
	Unmittelbar nach	112	80	8960
	Längere Zeit nach der Injektion	72	84	6048

		A	n.	A · n.
Pat. 7 (chronische Nephritis, Uraemie)	Vor der Injekt.	78	120	9360
	Unmittelbar nach	118	112	13216
	Längere Zeit nach der Injektion	92	96	8832
Pat. 25 (akute Herzinsufficienz bei chron. Myocarditis)	Vor der Injekt.	20	152	3040
	Unmittelbar nach	42	148	6216
	Längere Zeit nach der Injektion	66	100	6600
Pat. 16 (chronische Nephritis, Asthma cardiale)	Vor der Injekt.	111	120	13220
	Unmittelbar nach	128	132	16896
	Längere Zeit nach der Injektion	112	96	10722

Der zeitliche Ablauf der physiologischen Vorgänge nach wirksamer Strophanthininjektion wäre etwa der folgende: Schon nach wenigen Minuten wächst die Amplitude, dann wird der Puls voller, und in Fällen von Irregularität regelmäßiger. Alsdann erfolgt allmählich der Rückgang der gesteigerten Pulsfrequenz zur Norm. Schon vor erheblicher Veränderung der Pulszahl oder gleichzeitig mit ihr macht sich die Wirkung verbesserter Herztätigkeit und verbesserter Blutverteilung auf Athmung und Nieren geltend; nimmt Dyspnoe und Cyanose ab und kommt die Diurese in Gang. In einzelnen Fällen bedarf es nur einer kurz dauernden 24stündigen Digitaliswirkung, die durch eine einzige Strophanthininjektion von 1 mg zu erreichen ist, um im Verlauf der folgenden Tage große Oedeme und Wasseransammlungen im Körper zum Verschwinden zu bringen.

Dies die Tatsachen!

Was nun die Erklärung dieser Tatsachen anlangt, so hat v. Recklinghausen[1]) in einer größeren Arbeit eine diesbezügliche Theorie zu entwickeln versucht. Wir müssen für alles nähere den Leser auf diese Arbeit selbst verweisen, in der v. Recklinghausen die Ergebnisse unserer Versuche vom Standpunkt jener Theorie aus verwertet hat.

1) H. v. Recklinghausen: Was wir durch die Pulsdruckkurve und durch die Pulsdruckamplitude über den großen Kreislauf erfahren. Dieses Archiv Bd. 56, 1906, S. 1.

Das Amplituden-Frequenz-Produkt ist nach v. Recklinghausen ein annähernder Maßstab für die Größe des Sekundenvolumens, d. h. für die von dem Herzen in der Zeiteinheit geförderte Blutmenge. Zunahme dieses Produktes bedeutet also eine größere Herzleistung und dementsprechend bei Zirkulationsstörungen eine Verbesserung des Kreislaufs. Das Amplituden-Frequenz-Produkt ist aber zweitens noch abhängig von der „Weitbarkeit" des arteriellen Gefäßsystems (d. i. dem Verhältnis der Inhaltszunahme des „arteriellen Reservoirs" zu der diese Inhaltszunahme bewirkenden Druckzunahme). Je größer die Weitbarkeit, um so kleiner das Amplituden-Frequenz-Produkt, je kleiner dieses, um so größer jene. Die Weitbarkeit selber aber ändert sich mit dem Tonus der Gefäßwandung: je schlaffer und weiter die Arterien, um so größer die Weitbarkeit, um so geringer mithin das Amplituden-Frequenz-Produkt. Während also durch Zunahme des Sekundenvolumens das Amplituden-Frequenz-Produkt wächst, wird es durch Zunahme der Weitbarkeit verringert; Änderungen der Weitbarkeit haben gerade den entgegengesetzten Effekt für das Produkt wie Änderungen des Sekundenvolumens[1]).

v. Recklinghausen sagt nun, daß bei einer erfolgreichen Strophanthinapplikation eine Erweiterung der Arterien eintritt (Vollerwerden des Radialpulses, bessere Durchblutung der Nieren und überhaupt aller Organe). Also müßte das Amplituden-Frequenz-Produkt kleiner werden. Wir sehen aber gerade das umgekehrte: es wird größer. Dies kann nach v. Recklinghausen nur dadurch bewirkt sein, daß das Sekundenvolumen stark zugenommen hat, so stark, daß es die Wirkung der Gefäßerweiterung auf das Produkt überkompensiert hat. In dieser offenbar sehr starken Vermehrung des Sekundenvolumens besteht, hydraulisch gesprochen, die Wirkung des Strophanthins; aus der dadurch gesetzten Verbesserung des Kreislaufes erklären sich alle therapeutischen Erfolge.

Bei Beginn der Kur sehen wir, wie gesagt, stets eine Zunahme des Amplituden-Frequenz-Produktes; dagegen kann gegen Ende einer

---

1) Mathematisch ausgedrückt (siehe Gleichung 10 der Arbeit)

$$A \cdot n = \frac{S}{\frac{dJ}{dp}} \cdot \frac{1}{K}$$

A = amplitude,
n = Frequenz,
S = Sekundenvolumen,
I = Inhalt des arteriellen Reservoirs,
p = Druck im arteriellen Reservoir,
K = Konstante.

erfolgreichen Kur ein Zurückgehen auf den Wert vor der Kur, und selbst etwas unter diesen stattfinden. Dabei bleiben jedoch die Arterien weit (voller Radialpuls, gute Durchblutung aller Organe); die Weitbarkeit ist also immer noch groß. Da aber das Amplituden-Frequenz-Produkt nicht wesentlich kleiner ist wie vor der Kur, muß auch das Sekundenvolumen noch immer groß sein und größer als vor der Kur. Das Herz leistet also immer noch mehr als vor der Strophanthinapplikation, wenn auch freilich nicht mehr so viel als auf der Höhe der Wirkung d. h. zur Zeit, wo es die eigentliche Entwässerung durchführte. Da aber diese jetzt besorgt ist, genügt ja eine geringere Tätigkeit.

Für diese Deutung v. Recklinghausen's spricht auch die andere Zusammensetzung des Amplituden-Frequenz-Produkts in solchen Fällen, d. h. das dauernde Niedrigbleiben der Frequenz nach der Kur. Denn ungenügende Herztätigkeit pflegt mit Vermehrung der Schlagzahl Hand in Hand zu gehen; durch häufiges Schlagen sucht das Herz offenbar die verminderte Wirksamkeit des einzelnen Schlages auszugleichen. Geringere Frequenz nach der Kur spricht also für ein ausreichendes Sekundenvolumen, so wie größere Frequenz vor derselben für ein unzulängliches Sekundenvolumen sprach.

So weit über die v. Recklinghausen'schen Theorien.

Auch Gottlieb[1]) spricht sich in seinen neuesten Darstellungen der Digitaliswirkung dahin aus, daß es von vornherein verständlich ist, daß bei einer Störung, die vom Herzen ausgeht und die auf Insuffizienz seiner Systolen beruht, die kardiale Wirkung das ganze Bild beherrschen muß, indem sie eben diese Insuffizienz der Systolen beseitigt.

Ist die Herztätigkeit unter dem Einfluß einer Digitalismedikation erst einmal verbessert worden, so kann sie es für lange Zeit bleiben. Auf diese Tatsache hat schon Sahli[2]) hingewiesen und die Deutung gegeben, daß das suffiziente Herz sich selbst besser ernährt und durch diese Verbesserung seiner eigenen Ernährungsbedingungen den Circulus vitiosus der Kreislaufstörung durchbricht. Bei der intravenösen Strophanthininjektion ist diese Erscheinung um so auffallender, da die Wirkung des therapeutischen Eingriffs, der nur Sekunden dauert, sich höchstens auf 1—2 Tage erstreckt, die günstige

---

1) Gottlieb, Zur Theorie der Digitaliswirkung. Mediz. Klinik 1906 No. 37.

2) Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verhandl. des XIX. Kongr. f. inn. Med. 1901, II. Referat.

Nachwirkung aber durch viele Monate anhalten kann. Es macht sich für diese Fälle der Eindruck geltend, daß das Herz überhaupt nur des einen heilsamen Anstoßes bedurft hätte.

VI. Anhang: Weitere Krankengeschichten mit Diskussion.

1. Herzinsufficienz bei Myocarditis.

Patient 3. 67 Jahre alt, Fuhrmann.

Diagnose: Vitium cordis valde decompensat.

Starke Ödeme der Beine und am Sacrum. Starke Dyspnoe und Cyanose. Puls mäßig gefüllt, inäqual, selten aussetzend.[1]) Urin enthält Eiweiß.

Zeit	Pulsfrequenz pro Min.	Respiration pro Min.	Flüssigkeitseinfuhr in 24 St.	Diurese in 24 St.	Körpergewicht in kg	
10. XII. 9 h	72	20	—	—	—	
5 h	72	24	1500	1000	—	
11. XII. 10 h	84	20	—	—	80,8	
11 h	—	—	—	—	—	← Strophanthin 1 mg.
3 h	60	24	—	—	—	
7 h	54	—	1900	2100	—	Erheblicher Nachlaß der Atemnot!
12. XII. 9 h	60	24	—	—	—	
10 h	—	—	—	—	—	← Strophanthin 1 mg.
4 h	52	20	1900	4000	—	
13. XII. 8 h	48	24	2000	3200	76,5	Dyspnoe ganz erheblich gebessert.
14. XII. 8 h	56	24	1800	2780	—	
15. XII. 8 h	52	24	2000	1900	—	
16. XII. 6 h p. n.	64	24	2000	1750	—	Ödeme verschwunden. Puls regelmäßig, nicht mehr aussetzend. In der Ruhe keine Kurzatmigkeit mehr. — Nur noch Spuren Albumen.

Der Kranke, der die Erscheinungen schwerer Herzinsuffizienz bei chron. Myocarditis bietet, erhält an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je eine Injektion von 1 mg Strophanthin.

Schon die erste Injektion führt in wenig Stunden zur Pulsverlangsamung, zur Verdoppelung der 24stündigen Urinmenge und zum Nachlasse der Athemnot. Sie leitet den Ausgleich des geschädigten Kreislaufs ein, der 3 Tage nach der zweiten Injektion ein kompletter ist. Die Wasseransammlungen sind verschwunden; so rasch, daß sich das Körpergewicht an den beiden Tagen der Injektion um 4,3 kg vermindert!

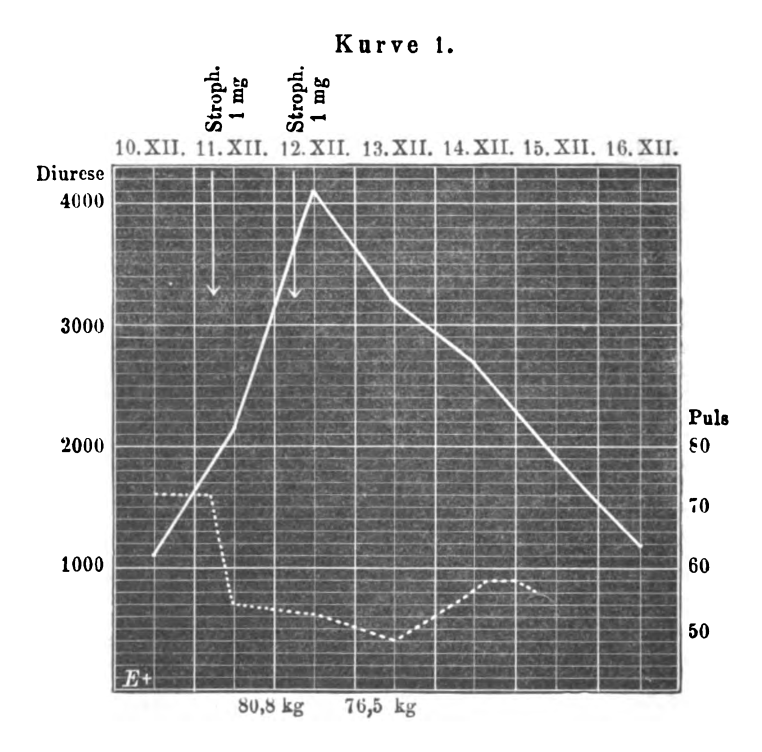
1) Die Irregularität des Pulses war in diesen und anderen Fällen für die Blutdruckmessung störend.



Auch in diesem Fall ist Gelegenheit vorhanden, die Strophanthinwirkung mit der Wirkung von Pulv. fol. digit. zu vergleichen. Der Patient wurde 4 Monate früher an gleich starker Kompensationsstörung mit Digitalispulvern behandelt. Er bekam 5 Tage lang täglich 0,3 d. i. im Ganzen 1,5 g pulv. fol. digit.

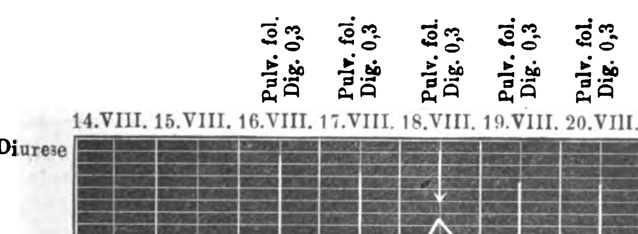
Der therapeutische Effekt beider Behandlungsmethoden, besonders die zeitliche Verschiedenheit des Eintritts von Puls- und Diuresewirkung wird durch folgende Diagramme veranschaulicht.

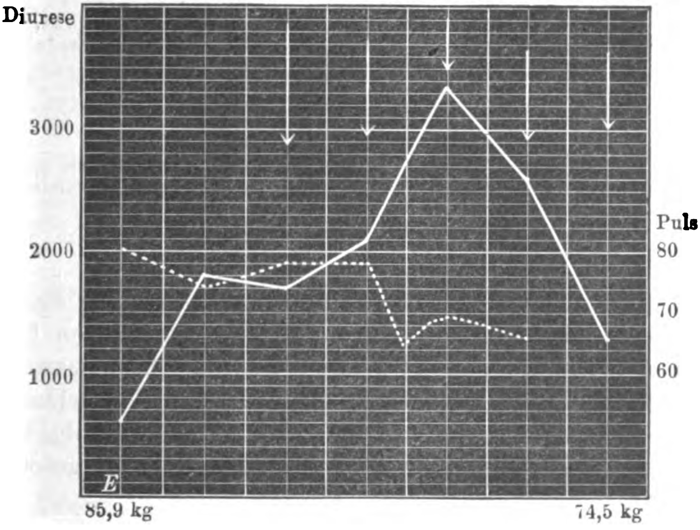
Kurve 1.



In beiden Fällen nimmt die Beseitigung der Oedeme etwa 5 Tage in Anspruch. Während aber bei dem Gebrauch von Digitalispulvern (0,3 g p. d.) die Wirkung auf den Puls erst am 2. Tage hervortritt und die Diurese erst am 3. Tage ihren Höhepunkt erreicht, tritt die erwünschte Verlangsamung des Pulses nach Strophanthin sofort ein, steigt die Diurese schon am Tage der ersten Einspritzung hoch an und erreicht ihr Maximum am folgenden Tage nach der 2. Injektion, und zwar ist der Strophanthinerfolg, der rasch eintritt, ebenso nachhaltig, wie der Erfolg der Digitalisblätter. der sich langsamer entwickelt hat.

Kurve 2.





Patient 22. 70 Jahre alt, Handwerker.

Diagnose: Myocarditis chronica im Decompensationsstadium.

Mittelstarke Ödeme an Beinen und Sacrum, rechtsseitiger geringer Hydrothorax. Albuminurie (flockiger Ausschlag), stockende Diurese. Puls irregulär, inäqual, stark aussetzend. Hochgradige Atemnot. Orthopnoe. Nachts unruhig, tagsüber leicht somnolent. Trotz Codëin (0,04) schlaflose Nacht.

Zeit	Pulsfrequenz	Respiration	Flüssigkeitseinfuhr in 24 St.	Diurese in 24 St.	Spez. Gewicht	Körpergewicht in kg	
6. II. 5 h	140	28	?	300	(1021)	—	
7. II. 10 h	120	—	—	—	—	80,7	
11 h	—	—	—	—	—	—	← Strophanth. 1,2 mg.
11 h 20	108	—	—	—	—	—	Puls viel voller, weniger aussetzend!
12 h 25	88	24	—	—	—	—	Diurese beginnt!
7 h 40	96	—	1500	1600	(1015)	—	
8. II. 9 h	108	—	—	—	—	—	Nachts gut geschlafen! Allgemeinzustand viel besser.
6 h	108	24	1450	2400	—	—	
9. II. 4 h	96	—	1500	1250	—	—	

Zeit	Pulsfrequenz	Respiration	Flüssigkeitseinfuhr in 24 St.	Diurese in 24 St.	Spez. Gewicht	Körpergewicht in kg	
10. II. 6 h	100	—	—	—	—	—	←— Strophant. 1 mg.
6 h 37	—	—	—	—	—	—	Puls viel besser gefüllt!
6 h 50	82	24	—	—	—	—	
7 h 10	64	—	—	—	—	—	
8 h	68	—	1400	2100	(1006)	—	
11. II. 11 h	72	20	—	—	—	73,5	
12. II. 11 h	76	—	1300	2300	—	—	Keine Engigkeit mehr.
13. II. 10 h	68	16	1500	2100	—	—	Ödeme verschwunden.
14. II. 11 h	72	16	1500	1700	—	—	Spur Albumen.
15. II. 10 h	64	—	1400	1400	—	—	

Sofortige qualitative und quantitative Verbesserung des Pulses, Rückgang der Respirationsfrequenz und der subjektiven Dyspnoe, Anstieg der Diurese und nachhaltige günstige Beeinflussung derselben, Behebung der Schlaflosigkeit und des Allgemeinzustandes illustrieren auch in diesem Fall die prompte therapeutische Wirkung von 2 mg Strophanthin und die Wiederherstellung schwer geschädigter Kompensation des Herzens durch sie.

Derselbe Patient, der diesmal in einer Woche wiederhergestellt und Entlassungsfähig war, hatte 4 Monate vorher wegen eines ganz ähnlichen Zustandes die Klinik aufgesucht und bekam damals zur Beseitigung seiner Oedeme innerhalb 14 Tagen 2,7 g pulv. fol. dig.

Patient 26. 45 Jahre alt, Schreiner.

Tag der Aufnahme: 26. Februar 1906, entlassen 26. März 1906.

Diagnose: Myocarditis chronica. Insufficientia cordis.

Anamnese: 1904 Herzklopfen, 1905 November arbeitsunfähig wegen Herzklopfen und Engigkeit. Jetzt sehr starkes Beklemmungsgefühl. Schlaf durch Schweratmigkeit gestört. Potus fraglich.

Status: Dürftig ernährter kleiner Patient, ohne Ödeme, subikterisch. Abdomen etwas aufgetrieben, kein Ascites. Leber geht 1 1/2 Querfinger über den Rippenbogen hinaus, nicht empfindlich. Lungen keine Dämpfung, überall normales Atmen. Herz: Relative Dämpfung 1 Querfinger breit nach rechts vom rechten Sternalrand, 3. Rippe, 2 Querfinger nach links von der Mammillarlinie. Absolute Dämpfung: Linker Sternalrand, unterer Rand der 4. Rippe, 1 Querfinger innerhalb der linken Mammillarlinie, Spitzenstoß sichtbar im 5. Intercostalraum 1 cm innerhalb der Mammillarlinie fühlbar, schwächer im 6. Intercostalraum, außerhalb der Mammillarlinie; Herztöne leise, keine Geräusch, öfters verstärkter erster Ton, bisweilen auch systolisches Geräusch zu hören; keine Akzentuation der 2. Töne an der Basis. Herzaktion unregelmäßig bis zu 180 Schlägen in der Minute. Puls an

der Radialis nicht zu zählen, sehr klein, inäqual und aussetzend. Die Radialis ist geschlängelt und hart. Häufige Anfälle von Herzklopfen und quälender Atemnot.

Patient 26. 45 Jahre alt.

Zeit	Pulszahl am Herzen	Pulszahl an der Radialis	Respiration	Diurese	Körpergewicht in kg	
26. II. 4 h 15	132	?	24	—	59,4	
4 h 24	—	—	—	—	—	← Strophanth. 0,5 mg.
4 h 30	124	?	—	—	—	
4 h 35	116	?	—	—	—	Puls besser gefüllt!
5 h 20	112	?	18	—	—	
6 h 48	—	—	—	—	—	← Strophanth. 0,5 mg.
7 h	112	?	—	—	—	
7 h 10	108	?	16	1200	—	Nachts gut geschlafen.
27. II. 5 h	108	?	—	1600	—	
28. II. 3 h	108	96	—	—	—	
3 h 56	—	—	—	—	—	← Strophanth. 0,75 mg.
4 h 8	92	88	—	—	—	
5 h	80	76	—	?	—	
1. III. 5 h	72	72	16	1300	—	Keine Engigkeit mehr.
2. III. 6 h	92	92	—	1300	56,7	Cor u. Radialis gleich viel Pulse!
3. III. 5 h	84	84	—	1100	—	
4. III. 10 h	92	92	18	1050	—	
5. III. 10 h	84	84	20	1500	—	Nachts Angina pectoris ähnlicher Schmerzanfall ohne Angst.
6. III. 4 h 45	92	92	—	—	—	
5 h 32	—	—	—	—	—	← Strophanth. 0,75 mg.
5 h 50	68	68	12	—	—	
6 h 30	68	68	12	1700	—	
7. III. 8 h	60	60	12	1300	—	
8. III. 8 h	76	76	—	1150	—	
9. III. 8 h	76	76	12	1000	—	Keine Engigkeit mehr, auch nicht beim Herumgehen.

Schon die ersten Injektionen von 2mal 0,5 mg Strophanthin, innerhalb zweier Stunden verabreicht, verbessern rasch die Lage. Sie beeinflussen Puls und Athmung in günstigem Sinne und verhelfen dem Kranken zu ruhigem Schlaf. Die folgenden Injektionen festigen und erhöhen diese Besserung der Herztätigkeit und des Allgemeinzustandes. Der Puls, vor der Behandlung 130—180 Schläge nur am Herzen zu zählen, bleibt jetzt dauernd zwischen 70—80 p. Min. und alle Schläge sind an der Peripherie gut wahrnehmbar, aequal regelmäßig und kräftig. Die Anfälle von kardialer Dyspnoe, die den Patienten täglich mehrmals gequält hatten, treten in der Beobachtungszeit nur noch ein einziges Mal auf. Zur Festigung des Erfolges erhält der Patient noch 8 Tage lang täglich 0,1 pulv. fol. dig. und wird in sehr gutem Zustand der Kompensation am 19. III. entlassen.

Patient 27. 65 Jahre alt, Handelsmann.

Chronische Myocarditis. Herzinsufficienz.

Stauungsleber bis Nabelhöhe. Ziemlich starke Ödeme an den Unter- und Oberschenkeln. Starke Dyspnoe. Asthma cardiale. Cheyne-Stokes-Atmen. Puls mäßig gefüllt, regelmäßig, äqual.

Zeit	Pulsdruck am rechten Oberarm in cm Wasser				Frequenz pro Min. n	Produkt A · n.	Respiration	Flüssigkeit in 24 St.	Diurese in 24 St.	Körpergewicht in kg	
	Max.	Min.	Mittel beider Werte	Amplitude A							
20. II. 11 h	186	124	155	62	104	6448	28	Der Patient ist unzuverlässig. Die Notizen über Flüssigkeitsaufnahmen u. Diurese sind unbrauchbar.		60,0	
11 h 13	—	—	—	—	—	—	—			—	Strophanthin 0,5 mg.
11 h 22	210	136	173	74	104	7696	24			—	
2 h 45	200	130	165	70	108	7560	20			—	Dyspnoe gebessert. Konnte nachmittags schlafen, was seit Monaten nicht der Fall gewesen ist.
7 h 15	210	128	169	82	108	8856	28			—	
21. II. 5 h	200	132	166	68	100	6800	28			—	Punktion der Pleura 1 l.
22. II. 10 h	186	122	154	64	96	6144	24			—	
4 h 56	—	—	—	—	—	—	—			—	Seit 2 h p. m. starke Engigkeit u. Cheyne-Stokes. Strophanthin 1,0 mg.
5 h	208	134	171	74	100	7400	28			—	
7 h 30	216	126	171	99	108	9720	24			—	Atmung besser.
23. II. 9 h	182	84	133	98	88	8624	28			—	Kein Cheyne-Stokes. Nachts guter Schlaf!
24. II. 9 h	202	124	163	78	104	8112	28			55,7	
11 h 40	—	—	—	—	—	—	—			—	Strophanthin 0,5 mg.
12 h	204	114	159	90	96	8640	24			—	
4 h 30	204	112	158	92	96	8832	24			—	
25. II. 5 h	176	84	132	92	100	9200	28			—	Atmung erheblich besser.
26. II. 7 h	190	108	149	82	100	8200	16			—	Pul. fol. digit. 0,3.
27. II. 5 h	196	122	159	74	104	9696	20			—	do. 0,3.
28. II. 5 h	200	116	158	84	92	7688	18			—	do. 0,1.
1. III. 10 h	200	110	155	90	84	7560	20			—	do. 0,1.
2. III. 10 h	170	104	137	66	88	5808	16			—	do. 0,1.
3. III. 10 h	198	114	156	84	88	7392	16			—	do. 0,1.
4. III. 10 h	196	122	159	74	88	6512	24			—	do. 0,1.

Die durch Strophanthininjektionen erzielte Besserung wird durch Digitalispulver verstärkt und festgehalten. Beseitigung des kardialen Asthmas und der Oedeme, Wiederherstellung völliger Kompensation.

2. Herzinsufficienz bei Klappenfehler.

Patientin 19. 39 Jahre alt, Bäckersfrau.

Mitralstenose und -insufficienz, dekompensiert. Cirrhosis hepatis (Cirrhose cardiaque?)

Großer Ascites und geringe Oedeme der Unterschenkel und des Rückens. Puls sehr irregulär, inaequal, aussetzend und schlecht gefüllt.

Am 3. II. wird das Abdomen punktiert (9 l); am 5. II. bemerkt man schon wieder deutlich nachweisbaren Ascites. Schlaflosigkeit.

Zeit	Pulsfrequenz pro Min.	Atmung pro Min.	Flüssigkeits-zufuhr in 24 St.	Diurese in 24 St	Körper-gewicht in kg	
5. II. 4 h	108	28	—	—	55,2	
4 h 40	—	—	—	—	—	← Stroph. 1 mg
4 h 43	104	30	—	—	—	Puls voller
6	76	22	1600	500	—	Fühlt sich wohl, „das Herz ruhiger"
6. II. 4 h	68	22	1600	700 + x	—	Schlaf besser als sonst, mehr Harndrang
7. II. 11 h 40	72	24	—	—	—	
11 h 47	—	—	—	—	—	← Stroph. 1 mg
1 h	60	24	—	—	—	
7 h	76	—	1500	1400	—	Nachts geschlafen
8. II. 9 h	64	24	1400	1500 + x	54,0	
9. II. 9 h	64	24	1300	1500 + x	—	Befinden besser als vor den Injektionen
10. II. 12 h	64	24	1500	2500 + x	—	Nachts gut geschlafen
11. II. 11 h	60	24	1400	1900 + x	—	
12. II. 11 h	68	24	1200	1200 + x	—	
13. II. 11 h	60	20	1100	600 + x	50,0	

Es gelingt durch Strophanthin sofort eine bedeutende Besserung der subjektiven Beschwerden herbeizuführen. Objektiv bessert sich Puls und Athmung gleich im Anschluß an die erste Injektion. Auch hebt sich die Diurese so, daß das Körpergewicht in einer Woche um 5 kg abnimmt. Doch bleibt der Ascites zurück und steigt bald wieder an, aber ohne daß Herzbeschwerden auftreten. Der Versuch einer internen Digitalistherapie bleibt erfolglos. Die Patientin wird schließlich erfolgreich nach Talma operiert.

3. Herzinsufficienz bei chron. Nephritis.

Patient 7. 30 Jahre alt, Küfer.

Tag der Aufnahme: 30. November 1905, entlassen den 1. Febr. 1906.

Diagnose: Nephritis chronica interstitialis, chronische Urämie. Erkrankt angeblich erst Sommer 1905 mit Schwellung der Unterschenkel. Seit Oktober 1905 Kopfschmerzen und zeitweise Erbrechen, das in letzter Zeit zugenommen hat.

Befund: Lungen nichts besonderes. Herz: Relative Dämpfung, rechter Sternalrand, 3. Rippe, 1 cm außerhalb der Mammillarlinie. Absolute Dämpfung, linker Sternalrand, 4. Rippe, linke Mammillarlinie. Spitzenstoß im 5. Intercostalraum außerhalb der Mammillarlinie, verbreitert; Töne an der Spitze rein, zweiter Aortenton stark accentuiert. Im zweiten Intercostalraum rechts vom Sternum leichte Pulsation sichtbar. Leber 4 Querfinger über den Rippenbogen ragend, in beiden Pleuren geringe Ergüsse. Leichte Bronchitis.

Puls regelmäßig, hüpfend, Arterie verdickt. Beide Augen, besonders rechts Neuro-Retinitis albuminurica, fast vollständige Amaurose. Urin: Albumen 1 prom., hyaline Cylinder. Sensorium leicht benommen. Häufige Zuckungen im Arm.

Patient 7. 30 Jahre alt, chron. interst. Nephritis.

Zeit	Pulsdruck am rechten Oberarm in ccm Wasser				Frequenz n.	A. n.	Respiration pro Min.	
	Max.	Min.	Mittel beider Werte	Amplitude A.				
9. I. 06 5h	288	210	249	78	120	9360	24	
5h	—	—	—	—	—	—	—	← 0,5 mg Stroph.
5h 35	306	188	247	118	112	13 216	24	Erhebliche subj. Erleichterung! Puls besser gefüllt!
6h 30	296	180	238	116	104	12 064	24	Patient vorher unruhig, verfällt in Schlaf.
10. I. 9h	276	188	232	88	96	8445	16	Nachts gut geschlafen (Nacht vorher gar nicht)!
11. I. 5h	290	208	249	82	100	8200	20	Mehr Engigkeit als gestern. Verlangt selbst nach Spritze.
5h 4	—	—	—	—	—	—	—	← 1,0 mg Stroph.
5h 10	316	204	260	112	92	10 284	24	Erklärt fortgesetzt, sich viel leichter zu fühlen.
6h 20	310	198	254	112	102	11 424	—	
12. I. 11h	288	196	242	92	96	8832	20	Keine Engigkeit mehr.

Die Besserung hält einige Tage an; allmählich kehrt die Atemnot wieder. Der Puls wird wieder mehr inäqual und schlechter gefüllt. Die Nacht vom 18. auf 19. Januar konnte Patient nicht schlafen.

Zeit	Puldruck			Amplitude	Pulsfrequenz	A. n.	Respiration	
	Max.	Min.	Mittel					
19. I. 10 h	304	190	247	114	100	11 400	30	
3 h	300	192	246	108	100	10 800	30	
3 h 29	—	—	—	—	—	—	—	←— 1 mg Strophanthin.
3 h 42	334	200	267	134	78	10 452	12	Puls besser gefüllt. Patient fühlt sich bedeutend leichter, hat keine Engigkeit mehr, verfällt in Schlaf!
6 h 30	314	188	251	126	88	11 088	12	
20. I. 8 h	288	178	233	110	116	11 600	12	Patient hat nachts sehr gut geschlafen!
21. I. 9 h	326	196	261	130	116	1 580	24	Keine Engigkeit mehr!

Resultat: Prompte günstige Beeinflussung urämischen Asthmas durch selbst kleinere Strophanthindosis (0,5 mg). Die Wirkung von 1 mg hält einige Tage an und schwächt sich bei Wiederholung der Dosis nach 5 Tagen nicht ab.

Patient 6. 51 Jahre alt, Arbeiter.

Diagnose: Chron. interst. Nephritis im Stadium chronischer Urämie. Anfälle von cardialem Asthma. Keine Ödeme.

Am Morgen des 8. Januar 1906 tritt ein solcher schwer asthmatischer Anfall auf und wird mit Strophanthin coupiert.

Zeit	Puls-frequenz	Atmung	
8. I. 10 h	132	30	
10 h 5	132	—	←— 1 mg Strophanth.
10 h 15	116	24	Anfall verschwunden. Tagsüber keinerlei Dyspnoe mehr.

Zweiter Anfall am Nachmittage des 10. Januar. Sofort — 0,5 mg Strophanthin. — Schon 8 Minuten nach der Einspritzung fühlt sich der Kranke erleichtert und ist der Anfall beendet. Die dem Anfall und der Injektion folgende Nacht war sehr gut.

3 Tage später stirbt der Kranke in einem solchen asthmatischen Anfall, bevor Strophanthin gegeben werden konnte.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Schrumpfniere. Hypertrophie des linken Ventrikels, Hydrocephalus internus et externus. Pachymeningitis haemorrhagica.

Zweimal gelang so durch Strophanthin eine günstige Beeinflussung und namentlich subjektive Erleichterung eines Urämischen.

Patient 4. 37 Jahre alt, chron. interst. Nephritis.

Geringes Knöchelödem, starke Dyspnoe. Am Herzen Galopprhythmus, systolisches Geräusch. Nachts wegen Engigkeit schlaflos. Puls irregulär, inäqual, aussetzend.

Zeit	Pulsdruck in cm Wasser, am rechten Oberarm gemessen			Amplitude A.	Pulsfrequenz pro Min.	A. n.	Atemfrequenz pro Min.	
	Maximal	Minimal	Mittel					
14. XII. 1905								
10 h 30	244	178	211	66	100	6600	28	
10 h 50	—	—	—	—	—	—	—	←— Strophanthin 1 mg.
11 h 20	—	—	—	—	96	—	24	Tri- und Quadrigeminie.
11 h 30	272	160	216	112	96	10752	24	Subjektiv keine Änderung.
4 h	252	156	204	96	100	9600	30	Dyspnoe hat abgenommen. Herzaktion regelmäßiger.
4 h 45	—	—	—	—	—	—	—	←— Strophanthin 1 mg.
5 h 20	266	132	199	134	60	8040	54	
7 h 30	258	114	186	144	68	9784	24	Patient fühlt sich leichter. Herzaktion meist regulär, kein Galopprhythmus mehr.
15. XII. 7 h 30	242	120	181	122	72	8784	30	Ohne Engigkeit, nachts gut geschlafen. Puls selten irregulär.
4 h	224	110	167	114	72	8496	30	
4 h 7	—	—	—	—	—	—	—	←— Strophanthin 1 mg.
4 h 9	—	—	—	—	80	—	30	Puls sehr irregulär, aussetzend
4 h 12	276	120	198	156	80	12480	30	Puls kräftig, sehr inäqual und irregulär.
4 h 15	214	152	183	62	152	9424	30	Puls kleiner, Oppressionsgefühl, ausgesprochener Galopprhythmus.
4 h 20	—	—	—	—	164	—	30	
4 h 25	224	164	194	60	168	10200	30	Sehr starkes Druckgefühl in den Praecordien, ängstliche Unruhe.
4 h 30	220	158	189	62	180	11160	36	Puls immer schwächer, kaum zählbar. Patient bekommt Campherölinjektionen und Sherry.
5 h	210	160	185	50	168	8500	32	Erbrechen ohne Übelkeit, Druckgefühl nicht mehr so stark.
5 h 20	220	166	193	54	168	9072	32	
5 h 40	—	—	—	—	—	—	—	Exitus unter leichten Krämpfen der Gesichts- u. Extremitätenmuskeln.

Die erste Einspritzung brachte nur wenig Besserung, trotzdem die Amplitude stark zunahm. Wir ließen daher am Nachmittag noch eine zweite Einspritzung folgen. Darauf wuchs die Amplitude mächtig, die Pulsfrequenz ging erheblich zurück, der Galopprhytmus

schwand und nun kam auch die subjektive Erleichterung, die so groß war, daß der Patient, der wochenlang keine Nachtruhe mehr gefunden hatte, ohne Morphium gut schlief.

Auch am nächsten Morgen ging es ihm über Erwarten gut. Es wäre jetzt wohl richtig gewesen, von weiterer Medikation abzusehen. Aber noch unerfahren in der Methode wie wir waren, glaubten wir zur Fertigung der Wirkung eine dritte Dosis geben zu sollen. Unmittelbar nach dieser Injektion stieg die Amplitude abermals stark an, bald aber fiel sie wieder ab, die Pulsfrequenz wuchs enorm, eine Stunde 40 Minuten nach der Injektion trat Exitus letalis ein.

Natürlich mußte man bei der Schwere des Falles darauf gefaßt sein, daß jeden Augenblick eine plötzliche Verschlechterung und das Ende eintreten konnte. Trotzdem können wir uns des Eindrucks nicht erwehren, daß möglicherweise eine durch zu rasch hintereinander gegebene Strophanthindosen gesetzte Kumulation an dem schnellen Tod mit Schuld gewesen sein mag.

Patient hatte 3 mg Strophanthin innerhalb 29 Stunden erhalten.

4. Akute Herzinsufficienz.

Patient M., 48 Jahre alt, Kaufmann aus Mainz.

Der Kranke, welcher schon früher an schweren Herzanfällen gelitten habe, verfällt bei seiner Ankunft auf der Station Müllheim wieder in einen solchen. Er hat schon die größte Mühe, den Wagen zu besteigen, der ihn innerhalb 3/4 Stunden nach Badenweiler bringt. Auf der Fahrt dahin steigern sich alle Symptome. Die Frau des Patienten, ärztlicher Vorschrift folgend, reichte Amylnitrit und Nitroglycerin.

Gleich nach Ankunft des Kranken finden wir ihn aufrecht sitzend, schweißtriefend, die Hände aufgestützt, mit keuchender rascher Atmung, 40 pro Min. mit dem Gesichtsausdruck der Erstickungsangst. Er ist nicht imstande zu sprechen oder zu schlucken. Gesicht und Hände sind hochgradig cyanotisch, die Bulbi hervortretend (akuter Exophthalmus). Der Puls ist relativ voll, regelmäßig, celer, außerordentlich beschleunigt, 160 p. m. Keine Schmerzen in der Herzgegend. — Das Bild schwersten cardialen Asthmas durch akutes Versagen des rechten Ventrikels.

Der zuerst anwesende Assistent hatte 2 Uhr 5 Min. ohne Erfolg 3 ccm einer 10% Kampherlösung injiziert. 2 Uhr 22 injiziere ich intravenös 0,6 mg Strophanthin. Schon nach 5 Minuten tritt zuerst eine bedeutende subjektive Erleichterung ein, der eine Verlangsamung des Pulses auf 132 p. m. folgt. Die Atmung bleibt noch beschleunigt wie vorher, aber weniger krampfhaft wie vor der Einspritzung. 3 Uhr lasse ich noch 0,4 mg Strophanthin folgen, sodaß der Kranke innerhalb 20 Minuten 1 mg Strophanthin erhielt.

Unmittelbar im Anschluß an die zweite Injektion wird der Puls langsamer, die Atmung beruhigt sich, der vorher orthopnoische Kranke verträgt eine flache Lagerung, und verfällt in einen leichten Schlaf. Die Cyanose geht sichtlich zurück. Der Eindruck macht sich geltend, daß die Gefahr abgewandt ist. Der Kranke konnte ins Krankenhaus und zu Bett gebracht werden und verbringt eine ruhige Nacht. In den dem Anfall folgenden 12 Stunden beträgt die Diurese 1200 ccm. Der Kranke hustet schleimig-blutiges Sputum aus, und die Temperatur erhebt sich am folgenden Tage auf 38,7. Das Fieber hält 3 Tage an, und fällt schließlich lytisch ab.

Die körperliche Untersuchung des Kranken nach dem Anfall ergab eine starke Verbreiterung des Herzens nach links und rechts, einen hebenden Spitzenstoß im 6. Intercostalraum außerhalb der Mammillarlinie, den 2. Aortenton stark akzentuiert. Der Blutdruck beträgt $\frac{270}{145}$. Der Urin enthält Eiweiß $^1/_4$ Prom. Esbach und im Sediment spärliche hyaline Zylinder.

Es hat sich also um einen Anfall von cardialem Asthma bei Schrumpfniere gehandelt, der durch Strophanthin beseitigt wurde. Es läßt sich natürlich nicht beweisen, daß der Anfall nicht auch ohne unser Eingreifen überwunden worden wäre so gut wie früher leichtere Anfälle. Aber jedenfalls war die Besserung der Dyspnoe in unmittelbarem Anschluß an die Injektion von 1 mg Strophanthin eine augenfällige, daß nicht nur der Arzt, sondern was in solchem Falle wohl noch wichtiger ist, der Gefährdete selber den Eindruck eines lebensrettenden Einflusses der Injektion hatte.

Noch in der dem Anfall folgenden Nacht ließen wir mit der per os Digitalistherapie beginnen. Unter täglichem Gebrauch von 0,3 Pul. fol. vertieft sich die Digitaliswirkung. Nach etwa einer Woche war die Kompensation derart wieder hergestellt, daß der Patient die Reise in die Heimat wieder antreten konnte.

Patient 15. 44 Jahre alt, Näherin.

Tag der Aufnahme 6. Juli 1905, entlassen 25. Juli 1905.

Diagnose: Mitral- und Aorteninsufficienz.

Anamnese: Mit 18 Jahren bleichsüchtig, 1887 Herzklopfen; der Arzt habe damals Herzerweiterung konstatiert. Erkrankte Weihnachten 1904 mit Engigkeit und Atemnot. Ostern 1905 begannen die Beine zu schwellen und der Leib dick zu werden. Nie Gelenkschmerzen. Viel Brechreiz und gestörten Schlaf. Atemnot auch in der Nacht, sodaß sie nicht liegen konnte.

Status: Mittelgroß, gracil, mager, blaß, etwas Cyanose. Ödeme der beiden Unterschenkel von den Knieen abwärts. Lunge: Rechte Seite bleibt zurück; hinten und rechts am Angulus scapulae beginnend Dämpfung, nach rechts vorn unten reicht die Dämpfung ebenfalls und macht die Begrenzung der rechten unteren Lungenpartie gegen die Leber unmöglich. Atemgeräusch über der Dämpfung abgeschwächt, Stimmfremitus ebenfalls. Keine Bronchitis. Herz: Spitzenstoß im 5. Intercostalraum, links von der Mammillarlinie, nicht resistent. Absolute Dämpfung, vierte Rippe, linker Sternalrand, fingerbreit innerhalb der Mammillarlinie. Relative Dämpfung: 3. Rippe, fingerbreit rechts vom rechten Sternalrand, fingerbreit links vom linken Sternalrand. Systolisches Geräusch an der Spitze, unregelmäßige Herzaktion. Puls unregelmäßig, ungleichmäßig, nicht besonders frequent. Blutdruck 140 mm Hg. Abdomen: Kein Ascites, Leber und Milz fühlbar. Urin: Eiweiß, keine Zylinder.

Durch rechtsseitige Pleurapunktion wird am 8. Juni 1000 ccm sanguinolentes klares Serum genommen.

Zweite Aufnahme am 20. November 1905. Entlassung am 7. April 1906. Die Besserung der Patientin hatte nicht lange angehalten, seit November hatte sie wieder Anschwellungen, Herzklopfen und Atemnot. Dämpfungsgrenzen der Lungen: Vorn beiderseits 3. Intercostalraum, hinten und rechts am Angulus scapulae, hinten und links zwei fingerbreit tiefer. Rechts hinten unten Atmung abgeschwächt, weniger links, rechts auch Rasselgeräusche. Herz: Spitzenstoß im 5. Intercostalraum zwei Fingerbreit außerhalb der Mammillarlinie. Systolisches und diastolisches Geräusch an allen Ostien, keine Akzentuation der zweiten Töne. Herzaktion äußerst arrhythmisch, von Herzsystolen an der Radialis nur ein Bruchteil zu fühlen, Puls irregulär, Halsvenen gestaut, negativer Venenpuls, kein Capillarpuls, kein Ascites, Leber zu fühlen, fingerbreit unterhalb des Nabels hart, druckempfindlich. Milz vergrößert.

Auf 0,8 Digitalis in drei Tagen geht der Puls von 140 auf 80 zurück (vom 20. bis 23. November).

Vom 20. bis zum 30. Dezember bekommt die Pat. dreimal 0,6 Digit. infus, ebenso vom 9. bis zum 14. Januar dreimal 0,6 Infus und dreimal 0,1 pulv. Jedesmal reagiert sie günstig auf Digitalis, die Pulsbeschleunigung und die Atemnot werden prompt beseitigt.

Patient 15. 44 Jahre alt, Vitium cordis decompensatum.

26. I. 1906. Pat. hat seit kurzem wieder Atemnot und starkes Herzklopfen. Das Herz jagt und die Schlagfolge ist nur am Cor selbst zu eruieren. An der Peripherie ist der Puls klein, sehr irregulär, stark aussetzend.

Zeit	Puls-frequenz	Respira-tion	Diurese	
26. I. 06 3 h	140	36	—	
3 h 35	—	—	—	← Strophanthin 1,0 mg.
4 h	108	36	—	Puls besser gefüllt und weniger aussetzend!



Zeit	Puls-frequenz	Respiration	Diurese	
26. I. 06 6 h	100	—	800	
27. I. 9 h	76	—	2300	Keine Engigkeit mehr.
28. I. 10 h	108	—	1530	
29. I. 10 h	92	—	1750	

Schon nach einer Injektion und nach kaum 1/2 Stunde trat die Wirkung ein, auf die nach Digitalis früher 1 bis 2 Tage gewartet werden mußte. Die Diurese hebt sich und schon am Tage nach der Einspritzung fühlt sich die Kranke wieder wohl. Dasselbe wiederholt sich bei einem Anfall von Delirium cordis zwei Tage später.

Zeit	Puls-frequenz	Diurese	
31. I. 5 h	132	—	
5 h 15	—	—	← Strophanthin 1,0 mg.
5 h 32	96	—	
6 h	80	1500	
1. II. 10 h	72	—	
2. II. 6 h	100	1900	
3. II. 6 h	100	2100	

5. Therapeutisch gegen Strophanthin refraktäre Fälle.

Patient 11. 59 Jahre alt, Arbeiter.

Tag der Aufnahme: 13. November 1905, entlassen 8. Dezember (in die Irrenklinik am 4. März).

Diagnose: Arteriosklerotische Aorteninsufficienz. Chron. Nephritis.

Anamnese: Vor 6 Jahren Leberkrankheit begonnen. Hie und da Schmerzen im Leibe. Vor 4 Jahren Gelbsucht von kurzer Dauer. Seit einigen Wochen bei geringfügiger Arbeit schon Atemnot. Seit kurzem Beine geschwollen. Vor 20 Jahren spezifische Infektion (?). Reichlicher Potus. Mittelgroß, Haut blaß, Skleren subikterisch; Knöchelödem. Lungen: hinten unten links Dämpfung und abgeschwächtes Atmen.

Herz: Relative Dämpfung 3 cm nach rechts vom rechten Sternalrand, 3. Rippe, nach links nicht abzugrenzen. Absolute Dämpfung: Linker Sternalrand, 4. Rippe, etwas nach links von der Mammillarlinie. Spitzenstoß nicht zu fühlen, Herzaktion regelmäßig, lautes diastolisches Geräusch, vorzugsweise im 3. Intercostalraum, links vom Sternum. Puls celer; Capillarpuls; Cruralton hörbar. Arteriae digitales pulsieren stark. Leber reicht bis zum Nabel. Milz vergrößert, nicht zu fühlen. Probepunktion links hinten unten ergibt seröse Flüssigkeit. 10 Tage lang 0,3 pulv. digit. bringt erhebliche Besserung. Gewicht von 79 Kilo auf 75,3. Die Besserung hält nur 14 Tage an.

Wiederaufnahme am 22. Januar 1906.

Pat. ziemlich stark benommen, halb somnolent. Allgemeines Hautödem, starke Cyanose. Links pleuritisches Exsudat, Spitzenstoß nicht zu fühlen. Puls kräftig gespannt, leicht irregulär, große Leber bis Nabelhöhe in der rechten Mammillarlinie. Blutdruck 165 Hg. Urin stark eiweißhaltig, 1020 spezifisches Gewicht.

Patient 11. 59 Jahre alt, Nephritis chronica, Aorteninsufficienz.

Zeit	Maxim. Pulsdruck	Puls-frequenz	Respira-tion	Diurese in 24 St.	
22. I. 1906					
9 h	224	92	30	—	
23. I. 9 h	220	90	30	—	
9 h 44	—	—	—	—	← Strophanth. 1 mg.
10 h	242	88	24	—	Puls besser gefüllt.
4 h	230	88	24	1100	
24. I. 9 h	254	86	30	—	Nachts weniger Dyspnoe als sonst.
9 h 45	—	—	—	—	← Strophanth. 0,5 mg.
11 h 40	242	84	24	—	
6 h	236	80	24	1500	
25. I. 9 h	248	84	24	—	
10 h 22	—	—	—	—	← Strophanth. 0,5 mg.
10 h	254	80	20	—	
12 h	234	80	20	700	
26. I. 9 h	240	84	20	1000	
27. I. 8 h	218	84	24	1600	Theocin 1,0 g.
28. I. 10 h	232	88	30	1200	do.
29. I. 10 h	240	100	30	1200	do.
30. I. 10 h	232	92	30	1350	
31. I. 10 h	220	88	20	500	täglich 0,3 pul. fol. digit.
1. II. 10 h	244	96	20	900	= 1,2 g.
2. II.	260	92	24	600	
3. II.	254	92	20	400	
4. II.	242	96	30	800	
5. II.	254	84	30	700	
6. II.	—	—	—	600	
7. II.	232	84	30	1600	
8. II.	—	—	—	2000	Diuretin 5.
9. II.	—	—	—	2300	do.
10. II.	—	—	—	2800	do.
11. II.	—	—	—	2900	do.
12. II.	—	—	—	2000	do.

Der Kranke hat auf 1 mg Strophanthin nur eine geringe subjektive Besserung, selbst wiederholte Gaben bringen die Diurese nicht in Gang. Aber auch Digitalispulver versagt und ebenso Theocin. Erst Diuretin führt zu einem therapeutischen Effekt.

Patient 17. 71 Jahre alt, Kaufmann.

Tag der Aufnahme 19. I. 1906, Entlassung 18. II. 1906.

Bis ins Alter gesund. Frühjahr 1905 Lungenentzündung. Seither Neigung zu Engigkeit, die sich kürzlich vermehrte und mit Husten und Auswurf verband. Potus angeblich mäßig.

Status: großer kräftiger Mann. Cyanose des Gesichts. Ziemlich starke Oedeme der Unterschenkel, auch der Oberschenkel und über dem Sacrum. Thorax emphysematös. Diffuse Bronchitis. Starke Dyspnoe. 32 Respirationen pro Min. unter Wirkung der Hilfsmuskeln. Schleimig-eitriger Auswurf. Herz: 1 1/2 Querfinger über den rechten Sternalrand, 3. J.-C.-Raum, Mam.-Linie; absolute Dämpfung: linker Sternalrand, Parasternallinie, 4. J.-C.-Raum; 1. Ton an der Spitze dumpf, systolisches Geräusch, Akzentuation beider 2. Töne an der Basis. 2. Pulmonalton lauter als 2. Aortenton. Herzaktion regelmäßig, 72 pro Min. Puls mittelgefüllt, hochgespannt. Leber und Milz nicht palpabel. Kein Ascites. Urin: Spur Albumen.

Patient 17. 71 Jahre alt.

Diagnose: Emphysem, chron. diffuse Bronchitis. Starke Dyspnoe. Etwas Eiweiß. Oedem der Füße und geringes der Unterschenkel. Herzinsufficienz. Chron. Nephritis?

Zeit	Pulsdr. in cm Wasser am r. Oberarm gemessen			Amplitude	Pulsfrequenz	A. n.	Respiration	Diurese in 24 St.	
	Maximum	Minimum	Mittel						
31. I. 06 11 h	240	122	181	118	88	10 384	30	—	
11 h 52	—	—	—	—	—	—	—	—	← Stroph. 1,0 mg.
3 h 30	272	144	208	128	84	10 592	24	2000	
1. II. 10 h	228	122	175	106	72	7 632	24	1200	Mehr Engigkeit!
2. II. 6 h	250	138	194	112	76	8 512	30	—	
7 h	—	—	—	—	—	—	—	—	← Stroph. 1,0 mg.
7 h 40	266	132	199	134	72	9 648	24	1000	Atmung etwas freier.
3. II. 6 h	260	138	199	122	80	9 760	28	1300	Oedeme unverändert.
4. II. 10 h	250	136	193	114	88	10 032	28	2000	
5. II. 10 h	270	158	214	112	76	8 512	24	1850	3 mal tägl. 0,1 Pulv. fol. Digit.
6. II.	—	—	—	—	—	—	—	—	
7. II.	270	140	205	130	68	8 848	24	1300	
8. II. 9 h	264	122	193	142	66	9 372	28	1300	
9. II. 4 h	280	134	207	146	68	9 928	28	1100	Oedem unverändert.

Strophanthin brachte keine Besserung und ebenso wenig gelingt es durch Digitalispulver, trotzdem eine stärkere Pulsverlangsamung eintritt, einen therapeutischen Effekt auf Dyspnoe und Ödeme zu erzielen.

VII.

Aus dem Pharmakologischen Institut Heidelberg (Prof. Gottlieb).

Abhandlungen zur Digitalistherapie.

II.

Zur Frage der Kumulation, insbesondere beim Digalen.

von

Dr. Albert Fraenkel, Badenweiler-Heidelberg.

(Mit 9 Kurven.)

Die verschiedenen Substanzen der Digitalisgruppe wirken im Allgemeinen qualitativ in gleicher Weise auf die Zirkulation ein. Doch dürften auch abgesehen von den großen quantitativen Unterschieden ihrer Wirksamkeit gewisse Verschiedenheiten darin bestehen, daß bei Gaben von im Allgemeinen gleicher Wirkungsstärke einzelne Seiten der Wirkung bei diesen und andere wieder bei jenen Substanzen stärker hervortreten. Fraser[1]) fand die diastolische Digitaliswirkung bei Strophanthin stärker ausgeprägt. Nach Gottlieb und Magnus[2]) sind die Gefäßwirkungen nach toxischen Gaben von Digitoxin stärker als nach toxischen Gaben von Strophanthin.

So lange wir keinen Einblick in die feineren Verschiedenheiten des Wirkungsmechanismus besitzen, die vielleicht bei den einzelnen Gliedern der Digitalisgruppe bestehen mögen, werden für die Wahl des einen oder des andern Körpers zu therapeutischen Zwecken in erster Linie die Gesichtspunkte maßgebend sein, die sich aus den verschiedenen Bedingungen der Aufnahme der einzelnen Substanzen und ihrer Ausscheidung resp. Zersetzung ergeben. Das gilt selbst für die Wahl einer Substanz zur intravenösen Injektion. Diese

---

1) Fraser, Transaction of the R. Society of Edinburgh, Bd. 35 S. 955 1890 u. Bd. 36 S. 343 1891.

2) Gottlieb u. Magnus, Archiv f. experim. Pathol. und Pharmakol. Bd. 47 S. 135 1901.

Applikationsart macht uns zwar von den Verschiedenheiten der Resorption unabhängig, aber die verschiedenen Substanzen dringen auch, wenn sie im Blute zirkulieren, leichter oder schwerer in die Gewebe ein; vor allem aber bestehen unter den einzelnen Körpern der Digitalisgruppe auch Verschiedenheiten in Bezug auf die Zeit, während der die einmal eingetretene Wirkung auf das Herz festgehalten wird. Es liegt nahe, ein solches längeres Festhalten der Wirkung auf eine dauernde chemische Bindung im Herzen zu beziehen, wenn diese Vorstellung auch noch nicht exakt erwiesen werden konnte (vergl. Cloetta[1]). Gelangen nun neue Gaben wirksamer Substanz ins Herz, so lange noch Anteile der vorher aufgenommenen Dosen in wirksamer Form im Herzen gebunden sind, so kommt es zur kumulativen Wirkung.

Vom Standpunkte dieser, allerdings noch vielfach hypothetischen Vorstellungen, wie sie auch Schmiedeberg[2]) entwickelt, bin ich in einer größeren Versuchsreihe[3]) zu der Ansicht gekommen, daß das allmähliche Wirksamwerden kleiner für sich allein unwirksamer aber wiederholt per os oder subkutan gereichter Gaben — z. B. der einzelnen Dosen eines schwachen Infuses bis zum Eintritt der therapeutischen Wirkung am dritten oder vierten Tage — und das allmähliche Toxischwerden der gleichen Gaben bei zu lange dauernder Anwendung auf dem gleichen Vorgang einer „Speicherung“ im Herzen beruht. Danach sind die „therapeutische Kumulation“ und die „toxische Kumulation“ wesensgleiche Vorgänge, die sich das eine Mal in den Grenzen des gewünschten Erfolges halten, das andere Mal bei zu großen oder zu häufig wiederholten Gaben diese Grenze überschreiten.

Es erscheint von diesem Standpunkte aus sehr unwahrscheinlich, daß es nachhaltig wirkende und doch nicht kumulierende Digitalissubstanzen geben kann. Daher war mir die Behauptung Cloetta's[4]) sehr überraschend, daß das neuerdings so viel gebrauchte Digitalispräparat „Digalen“ keine kumulative Wirkungen besitzen sollte.

In meiner erwähnten Versuchsreihe hatte ich nachgewiesen, daß sowohl die kristallinischen in Wasser unlöslichen Körper, Digitoxin und Digitalin, als das amorphe in Wasser lösliche Strophanthin

---

1) Cloetta, Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 54, 1906.

2) Grundriß der Pharmakologie S. 283.

3) Fraenkel, Vergleichende Untersuchungen über die kumulative Wirkung der Digitaliskörper, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 51.

4) Cloetta, Über die Kumulativwirkung der Digitalis. Münchner mediz. Wochenschr. 1906 No. 47.

kumulative Wirkung entfalten und nur eine graduell verschiedene Neigung zur Kumulation besitzen. Für das ebenfalls wasserlösliche Helleborein hatte schon v. d. Heide[1]) den Nachweis der Kumulation erbracht. Ich stellte meine Untersuchungen an Katzen an, die zu solchen Versuchen sehr geeignet sind, weil diese Tiere auf Digitaliskörper mit einer sehr markanten Herabsetzung ihrer hohen Pulsfrequenz reagieren und weil das Stadium therapeutischer Pulsverlangsamung an den ungefesselten Tieren ohne jede Narkose mittels des Cardiographen registriert werden kann. Die vergleichenden Versuche hatten das Studium der zeitlichen Verhältnisse beim Eintritt der Wirkung und der Dauer der Nachwirkung zum Ziel und ermittelten die Gabengrößen der einzelnen Substanzen, welche in 24stündigen Abständen lange Zeit ohne Schädigung der Tiere fortgenommen werden können. Es stellte sich heraus, daß sich die einzelnen Körper nach dieser Hinsicht durchaus verschieden verhalten.

So bewirkt Strophanthin die Pulsverlangsamung wenige Stunden nach der subkutanen Injektion, während sie nach Digitoxin und Digitalin erst nach 24 Stunden eintritt. In Bezug auf die Dauer der einmal eingetretenen Wirkung verwischen sich aber die Unterschiede dieser Körper. Das Strophanthin vermag wie die anderen Körper die einmal eingetretene Wirkung längere Zeit festzuhalten. Ebenso läßt sich, wie für Digitoxin und Digitalin, auch für Strophanthin eine Dosis ermitteln, durch die bei wochenlanger täglicher Anwendung Pulsverlangsamung ohne üble Nachwirkung, das sogenannte „therapeutische Stadium“ festzuhalten ist; und ferner eine Gabe, bei der nach einer genau bestimmbaren Zeit dieses therapeutische Stadium in das toxische umschlägt. Bei Digitoxin ist der Unterschied zwischen therapeutischer und toxischer Gabe am geringsten.

Prüft man das Digalen mit diesen Methoden an Katzen, so stellt sich heraus, daß es an Schnelligkeit des Eintritts der Wirkung dem Strophanthin nahe steht, näher jedenfalls als dem Digitoxin und Digitalin.

Versuch 5.

Katze 4650 g schwer. Normale Pulsfrequenz ist physiologisch verlangsamt und beträgt 162 pro Minute. Nach mehrmaliger Kontrolle dieser normalen Pulszahlen am

1906. 7. XII. 12 h m. subkutane Injektion 3 ccm = 0,64 ccm pro kg Digalen,
6 h p. m. Tier munter, hat ausgeprägte Pulsverlangsamung (92 pro Minute).

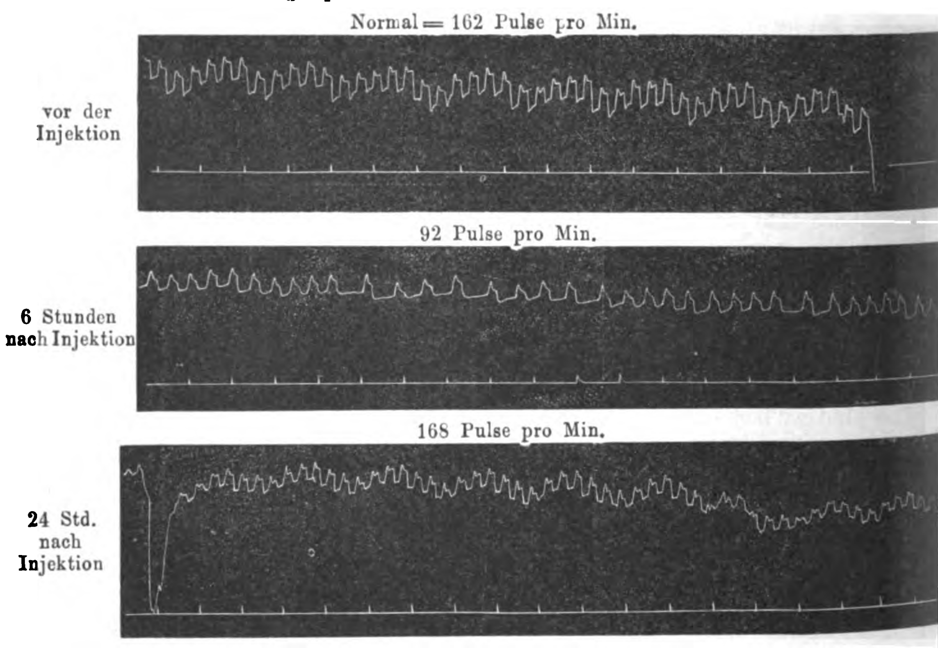
---

1) v. d. Heide, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. XIX 1885.

1906. 8. XII. frißt und säuft das Tier nicht. Die Pulsverlangsamung ist verschwunden (168 pro Minute).
9. XII. Noch nicht ganz munter.
10. XII. Normal.

Dieser Versuch 5 illustriert den Eintritt der Digitaliswirkung 6 Stunden nach der subkutanen Injektion von 0,6 ccm Digalen pro kg Tier. Das Tier wird nicht nennenswert krank und das Experiment bestätigt die Beobachtung klinischer Untersucher über das Digalen, daß seine Wirkung rasch eintritt. Während die Wirkung des Digalens etwa so rasch eintritt wie die des Strophanthins hält sie kürzer an als diese. In unserem Falle ist die Wirkung einer Einzeldose Digalen schon nach 24 Stunden verschwunden; die Wirkung einer Einzeldose Strophanthin pflegt meistens etwas länger als 24 Stunden vorzuhalten. Trotz dieser kurzdauernden Nachwirkung tritt

Kardiographische Kurven (1—3) zu Versuch 5.



aber auch nach Digalen Kumulation ein und werden an und für sich ungiftige Gaben bei täglicher Zufuhr toxisch.

Versuch 3.

Tägliche Injektion von 1,8 ccm = 0,49 ccm pro kg Digalen, Katze 3700 g schwer. Normal = 216 Pulse pro Min.

1906. 1. XII. 12 h 1. Injektion.

Am Abend ist das Tier leicht krank.

2. XII. Morgens munter.
11 h 30 a. m. 2. Injektion.
Abends frißt das Tier wenig

3. XII. Morgens wieder munter. Deutliche Pulsverlangsamung (192 pro Minute).
12 h 3. Injektion.
Nachmittags Tier krank Deliration.

4. XII. Krank. Erbrechen. Pulsverlangs. dauert an (192 pr. Min.).
11 h 4. Injektion.

5. XII. Tier sehr krank, frißt und säuft nicht. Exquisite Pulsverlangsamung (126 pro Minute).
Sehr starke Herzaktion.
3 h 5. Injektion

6. XII. Tier sehr krank.
12 h 6. Injektion.
Nachmittags exitus.

Aus Versuch 3 sehen wir, daß bei sich wiederholenden Gaben, die etwas höher liegen, als die Einzelgabe in Versuch 5, die Wirkung erst 24 Stunden nach der zweiten Injektion einsetzt, wie also auch der therapeutische Erfolg durch Summation der Wirkungen einzelner Dosen zustande kommen kann. Ferner zeigt uns der Versuch, wie diese anfangs therapeutischen Gaben trotz gleichbleibender Abstände in der Darreichung das Tier allmählich krank machen und wie sie schließlich zum Tode führen.

Bei gleichmäßigem Tiermaterial wiederholen sich diese Erscheinungen in geradezu gesetzmäßiger Weise, wie sich dies in der folgenden Tabelle zeigt.

Tabelle: Wirkung täglicher Digalengaben.

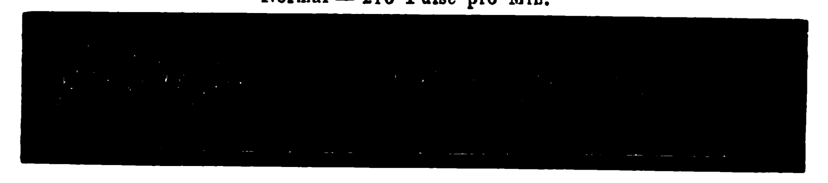
Versuch	Digalen gegeben p kg Tier in ccm	Wieviel Tage gegeben?	Nach wieviel Tagen Tier krank?	Nach wieviel Tagen Tier tod?
4	0,27	15	8	15
3	0,49	6	3	6
2	0,75	4	1	4

Man sieht aus der Tabelle, daß die bei einmaliger Injektion toxische Gabe bei 0,75 ccm Digalen pro kg liegt; denn schon wenige Stunden nach der Injektion tritt Erbrechen ein und frißt das Tier nicht mehr. (Auch eine noch kleinere Dosis von 0,64 pro kg wirkt, wie wir gesehen haben (Versuch 5) sofort krank machend, aber das Tier erholt sich rasch wieder).

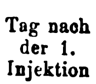
Eine wiederholte Darreichung der einfach toxischen Dosis von

Kardiographische Kurven (4—9) zu Versuch 3.

Normal = 216 Pulse pro Min.



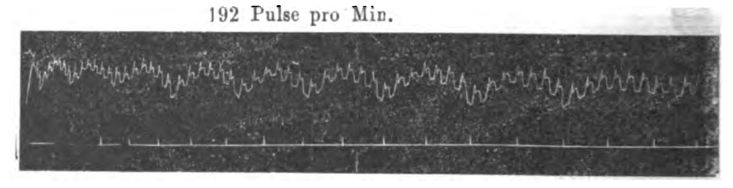
216 Pulse pro Min.





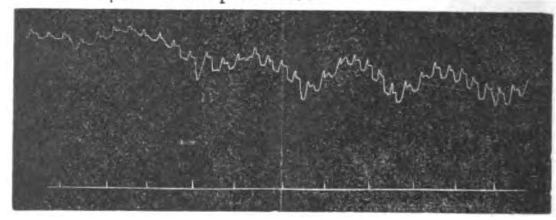
192 Pulse pro Min.

Tag nach der 2. Injektion



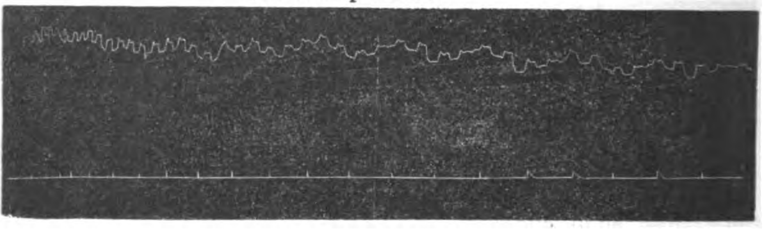
192 Pulse pro Min.

Tag nach der 3. Injektion



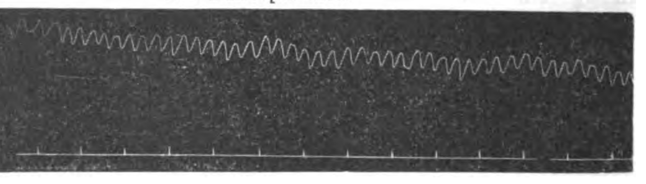
126 Pulse pro Min.

Tag nach der 4. Injekt.



216 Pulse pro Min.

Tag nach der 5. Injektion



0,75 ccm führt nach der zweiten Injektion zu einer sehr starken Pulsverlangsamung von 240 auf 174 Pulse pro Minute und, ohne daß sich das Tier noch erholt, tritt nach der vierten Injektion der Tod in Pulsbeschleunigung ein.

Selbst eine erheblich kleinere Gabe von 0,49 ccm pro kg schädigt das Tier schon nach der ersten Injektion etwas. Die therapeutische Wirkung tritt nach der zweiten Injektion ein, krank ist das Tier nach der dritten Injektion und es stirbt nach der sechsten.

Noch weit kleinere Gaben, z. B. 0,27 ccm pro kg, werden erst bei fortgesetzter Anwendung allmählich toxisch. Schon nach der ersten Injektion tritt die Pulsverlangsamung auf und das Tier bleibt vollständig gesund. Die folgenden täglichen Injektionen halten den therapeutischen Effekt fest, von der vierten Injektion ab ist das Tier nicht mehr ganz munter, nach der achten Injektion erscheint es schwer krank und nach der fünfzehnten Einspritzung stirbt es.

Im Tierversuch ergibt sich also, daß Digalen wie alle andern bisher untersuchten Körper der Digitalisgruppe kumuliert. Wenn Cloetta in Versuchen, die er mit der gleichen Versuchsanordnung angestellt hat, diese kumulativen Eigenschaften seines Präparates nicht nachweisen konnte, so liegt das daran, daß er zu kleine Dosen angewandt, oder seine Versuche zu früh abgebrochen hat. Cloetta gibt einer Katze 5 Tage lang 0,11 mg Digitoxin solubile = etwa 0,3 ccm Digalen, und findet, daß das Tier am 5. Tage noch munter ist. Aus unserer Tabelle ist ersichtlich, daß etwas größere Dosen schon in dem für den Versuch gewählten Zeitraum die kumulierende Eigenschaft des Körpers in das richtige Licht gesetzt hätten. Das gleiche wäre zu Tage getreten, wenn die täglichen Einzelgaben, welche Cloetta tatsächlich anwandte, einige Tage länger fortgegeben worden wären. Dasselbe gilt von den Versuchen Cloetta's, in welchem ein Tier erst 0,2 mg Digitoxin solubile = etwa 0,7 ccm Digalen und nach zwei Tagen 0,32 mg = 1,0 ccm bekommt. Dieses Tier erholt sich wieder, aber eine gleiche Dose am folgenden Tage injiziert, wäre gewiß schwer toxisch, wahrscheinlich tötlich gewesen.

Es kann der Beweis, daß ein Digitaliskörper nicht kumuliere, nur dann als erbracht gelten, wenn man Gaben, die bei einmaliger Darreichung bereits deutlich wirken, wochenlang täglich wiederholen kann, ohne dass Vergiftung sich einstellt.

Ein Widerspruch zwischen diesen tierexperimentellen Beobachtungen über die kumulierenden Eigenschaften des Digalens mit den bis jetzt niedergelegten Erfahrungen an Menschen scheint nicht

zu bestehen. Neuerdings hat Veiel[1]) aus der ersten medizinischen Abteilung des allgemeinen städt. Krankenhauses in Nürnberg mitgeteilt, daß Digalen bei längerem Gebrauche dieselben gastrischen Störungen mache wie die alten Digitalispräparate, ferner schreibt Romberg[2]) über das Digalen u. a., daß bei reichlicher Einverleibung auch bedrohlicher „Digitalismus" sich einstellen könne und Eichhorst[3]) teilt seine Erfahrungen dahin mit, daß sich auch bei Anwendung des Digalens bei einigen seiner Kranken Übelkeit und Erbrechen einstellte und daß dieses Mittel dem Digitalispulver in Bezug auf unangenehme Nebenwirkungen kaum überlegen zu sein scheine.

Es hat sich also auch bei dem neuesten Digitalis-Präparat die kumulierende Wirkung leicht nachweisen lassen und auch durch das Digalen sind die Gefahren der Digitalismedikation nicht ausgeschlossen. Man wird wohl bei jeder Digitalistherapie mit der Grundeigenschaft der Digitalissubstanzen zu rechnen haben, im Herzen aufgespeichert zu werden, und das Problem der einzelnen Formen der Digitalisanwendung liegt darin, nachhaltige Wirkungen zu erzielen und doch die Gefahr der Kumulation zu vermeiden.

1) Über Digalen, Münch. mediz. Wochenschr. 1906 No. 44.

2) Lehrb. der Krankh. des Herzens, Stuttgart 1906.

3) Indikationen u. Methodik der Digitaltherapie, Deutsche mediz. Wochenschrift 1906.

VIII.

Abhandlungen zur Digitalistherapie.

III.

Bemerkungen zur internen Digitalismedikation.

Von

Dr. Albert Fraenkel, Badenweiler-Heidelberg.

Während man über ein Jahrhundert lang die Digitalispräparate immer nur per os gegeben hat, ist in den letzten Jahren neben die interne die subkutane und dann die intravenöse Einverleibungsmethode getreten. Wir haben oben in der ersten dieser Abhandlungen die außerordentlichen Vorzüge der intravenösen Applikation kennen gelernt, insbesondere die Raschheit und Sicherheit der Wirkung. Wir haben aber auch gesehen, daß aus gewissen Gründen diese Methode einstweilen wenigstens noch nicht immer und überall angezeigt ist.

Von der subkutanen Injektion ist man im Allgemeinen wieder zurückgekommen. Nicht nur verursacht diese Methode unangenehme lokale Reizerscheinungen, ihre Wirkung ist auch, was das Wichtigste ist, nicht wesentlich rascher als bei interner Darreichung.

Wenigstens geht für das Digalen aus Kottmanns [1]) zahlreichen Beobachtungen hervor, daß die Wirkung nach subkutaner Einspritzung erst nach 24 Stunden eintritt.

Reichlich ebenso rasch aber läßt sich mit hochwertigen Digitalispulvern per os die Wirkung erzielen. Diesbezügliche Beobachtungen unter Kontrolle der Puls- und Amplituden haben Herr Dr. Schwartz und ich im Winter 1906 in der Straßb. med. Klinik gemacht.

---

1) Kottmann loc. cit.

Tabelle I.

Amplitudenvergrößerung und Pulsverlangsamung treten ein nach Gebrauch von 0,3 g Pulv. fol. digit.

bei	Patient	1	innerhalb	22	Stunden,
„	„	2	„	20	„
„	„	3	„	17	„
„	„	4	„	24	„
„	„	5	„	25	„
„	„	6	„	23	„
„	„	7	„	23	„
„	„	8	„	24	„

Die interne Digitalistherapie ist danach für die große Mehrzahl der Fälle immer noch die richtige Anwendungsart. Für die interne Digitalistherapie stehen uns außer den galenischen Präparaten, dem Pulver und Infus, zu denen auch noch die Trinkkuren und Dialysate hinzukommen, die reinen Körper zur Verfügung.

Die Anwendung der reinen Körper per os ist bei uns in Deutschland schon vielfach versucht, meist aber wieder verlassen worden. In Frankreich wird Digitalin Nativelle, ein unreines Präparat, das als Hauptbestandteil Digitoxin Schmiedeberg's enthält, viel verwendet. Huchard lehrt verschiedene Dosierungen des Mittels. Eine raschere und energischere Wirkung als mit guten galenischen Präparaten erzielt man mit Digitoxin und anderen reinen Körpern nicht. Sie haben vor diesen nur den Vorzug chemisch wohlcharakterisierter Körper und deshalb den der exakten Dosierbarkeit. Aber auch die galenischen Präparate kann man exakt quantitativ dosieren, seitdem man für sie statt der undurchführbaren Feststellung ihres Gehalts an wirksamen chemisch reinen Körpern die **physiologische Auswertung am Froschherzen** gesetzt hat. Dieselbe ist von verschiedenen Pharmakologen z. B. von Gottlieb[1]) vorgeschlagen und von Ziegenbein,[2]) A. Fraenkel,[3]) Santesson,[4]) Focke[5]) u. a. ausgebaut worden. Es ist besonders ein Verdienst Focke's in einer Reihe wertvoller Untersuchungen die

1) Gottlieb, Herz- und Vasomotoren-Mittel. Referat auf dem 19. Kongreß für innere Medizin.

2) Ziegenbein, Wertbestimmung der Digitalisblätter. Archiv f. Pharmacie 1902.

3) Fraenkel, Über die physiologische Dosierung von Digitalis-Präparaten, Therapie der Gegenwart 1902.

4) Santesson, Einige Bemerkungen über die Wirkungsintensität der Semina Strophanthi, Skand. Archiv für Phys. 1905.

5) Focke: 1. Näheres über die Wertbestimmung der Digitalisblätter, Archiv für Pharmacie 1903 Heft 9. 2. Was lehrt die Kasuistik über die jahres-

Methoden der physiologischen Wertbestimmung galenischer Präparate exakt ausgebildet und auf ihre Bedeutung immer wieder aufmerksam gemacht zu haben.

Nur unter der Berücksichtigung des Wirkungswertes des betreffenden Präparates, nur durch das Umwerten der angewendeten Gesamt- und Einzeldosen auf „Froscheinheiten“ kann man zu quantitativen Vorstellungen in der Therapie kommen und zu einer richtigen Wertung der galenischen Präparate und der an ihrer Stelle neu auftauchenden Ersatzmittel. Ein exakter zahlenmäßiger Vergleich der verschiedenen galenischen Präparate untereinander und dieser wieder mit den reinen Körpern ist durch die physiologische Wertbestimmung allerdings wegen der Verschiedenheit der Resorptionsbedingungen und der Eigenart der Verteilung der einzelnen Körper nicht möglich. Aber approximativ kann man auf Grund von Froschversuchen auch die verschiedenartigen Präparate sehr wohl miteinander vergleichen. Für den Vergleich gleichartiger Präparate unter sich hingegen und für alle Fragen der Dosierung des einzelnen Präparates gibt das Froschexperiment einen exakten Maßstab ab. Dafür z. B., wie groß die Gabe eines bestimmten Digitalispulvers sein muß, um mit ihm die gewohnten Erfolge sicher erreichen zu können, gibt der Vergleich seines Wirkungswertes mit dem bekannten Wirkungswert anderer Digitalispulver den richtigen Anhalt.

Es erscheint demnach als die wichtigste Forderung einer Digitalisverwendung, bei der man kumulative Wirkungen vermeiden will, nur mit Präparaten von bekanntem physiologischen Wirkungswerte zu arbeiten.

Ist nun **Infus** oder **Pulver** zu wählen? Es ist festgestellt, daß nicht die ganze Menge der wirksamen Substanzen aus den Blättern in das Infus übergeht. Die gleiche Menge Digitalispulver, in Form des Infuses gereicht, ist also nicht so wirksam als das Pulver selbst. Deshalb tritt die therapeutische Wirkung nach Digitalisinfus meist erst am 3. und 5. Tage auf. Es ergibt sich dies aus einem Vergleiche des zeitlichen Eintritts der Digitaliswirkung bei Infus und Pulver, den ich der Dissertation von Schaeffer entnehme.[1])

zeitlichen Schwankungen? Zeitschr. für klin. Mediz., 46. Bd., Heft 5. 3. Welchen Wert haben die Froschversuche für die Praxis? Berliner klin. Wochenschrift 1906 No. 20. 4. Über die Änderungen der Arzneibuchvorschrift für Digitalisblätter. Vierteljahresschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen, III. Folge Bd. 32.

1) Schaeffer, Fernand: Über kumulative Nebenwirkungen bei der Digitalistherapie mit Infusen und Pulvern. Inaugural-Dissertation. Straßburg 1907, Mediz. Klinik.

Schaeffer hat alle in den Jahren 1904—1906 in der Straßburger med. Klinik mit der sehr kräftigen elsässischen Digitalis behandelten Fälle zusammengestellt und den zeitlichen Eintritt von Pulsverlangsamung und Diurese vermerkt. Ich habe zum Zwecke unseres Vergleichs aus seiner Tabelle diejenigen Fälle entnommen, in denen nach gleichen Mengen die am Eintritt der Diurese kenntliche volle Digitaliswirkung eintrat.

Tabelle II.

Digitalisinfus.			Digitalispulver.		
Patient	Täglich angewandte Dosis	Eintritt der Diurese	Patient	Täglich angewandte Dosis	Eintritt der Diurese
2	0,4 : 100	am 4. Tag	3	0,3	am 2. Tag
3	0,4 : 100	= 4. =	7	0,3	= 2. =
5	0,4 : 100	= 4. =	8	0,3	= 2. =
8	0,4 : 100	= 5. =	13	0,3	= 2. =
10	0,5 : 100	= 3. =	15	0,3	= 2. =
16	0,3 : 100	= 2. =	20	0,3	= 2. =
17	0,4 : 100	= 4. =	33	0,3	= 2. =
18	0,4 : 100	= 3. =	34	0,3	= 2. =
20	0,4 : 100	= 2. =	39	0,3	= 3. =
22	0,3 : 100	= 6. =	46	0,3	= 2. =
			48	0,3	= 2. =
			49	0,3	= 2. =
			54	0,3	= 2. =
			55	0,3	= 3. =
			58	0,3	= 2. =
			63	0,3	= 3. =
			64	0,3	= 2. =

Das Infus ist aber nicht bloß das schwache Präparat, es ist auch wie Loewy[2]) durch die physiologische Wertbestimmung gezeigt hat, weniger haltbar. Diesem Nachteil, zu dem noch der unangenehme Geschmack kommt, stehen Vorteile nicht gegenüber. Denn auch beim Gebrauch von Infus sind Kumulationserscheinungen nicht zu vermeiden. Wenn man vielfach der Ansicht ist, daß das Infus nicht so leicht kumuliere, so dürfte das daher kommen, daß man mit dem schwächeren Präparat weniger wirksame Einheiten einführt.

Die älteren Tinkturen und die neueren Dialysate sind meist gut wirksame und haltbare Produkte und den Infusen jedenfalls vorzuziehen. Um rasche und volle Wirkungen mit ihnen zu erzielen, müßten aber die Dosen meist höher genommen werden als üblich. Ein gut wirksames Pulver, dessen physiologischen

2) Loewy, Wiener klin. Wochenschrift 1906.

Wirkungswert wir genau kennen, entspricht allen Anforderungen. Bei der Darreichung eines physiologisch dosierten und haltbaren Pulvers nach Einheiten ist die Kumulation leicht zu vermeiden. Der Verabreichung von gepulverten Blättern haftet eigentlich nur der Fehler an, daß in ihnen neben den wirksamen Bestandteilen eine Reihe unwirksamer Beimengungen und Zersetzungsprodukte (Digitaliresin, Toxiresin u. a.), die auf das Zentralnervensystem und nicht auf das Herz wirken, enthalten sind. In dieser Beziehung war mir ein Präparat dienlich, welches mir von Herrn Professor Gottlieb zum Zweck von Vorversuchen zur Verfügung gestellt wurde und das ein gereinigtes Digitalispulver darstellt. Ich führe die Wirkung dieses Pulvers an, um damit zu zeigen, wie rasch man mit gut wirksamen Digitalispulvern die Wirkung erzielen kann.

		Amplitude	Pulsfrequenz pro Minute	Medication
Patient Ki.	10. I. 4 p. m.	30	160	0,2 Pulv. fol. Digit.
Mitralstenose, Tachycardie ohne Schmerz.	11. I. 9 a. m.	48	120	0,3 „ „ „
	5 p. m.	44	104	
Patient Ag.	19. II. 5 p. m.	78	96	0,3 Pulv. fol. Digit.
Myocarditis, Decompensat. Hydrops.	20. II. 12 m.	104	80	
	5 p. m.	102	80	Beginn der Diurese.
Patient L.	4. I. 12 m.	?	104	
Pneumonie.	5 p. m.	68	104	0,3 Pulv. fol. Digit.
	5. I. 10 a. m.	74	84	

Ist die Darreichung eines wirksamen Pulvers also allen Anforderungen der internen Digitalistherapie entsprechend, so fragt es sich weiter, ob man, wie manche Autoren (Krehl, Romberg) wollen, die Dosis von 0,3 gr Pulver bis zu einer gewissen Menge von 2—3 gr im Ganzen fortgeben soll, selbst auf die Gefahr hin, daß sich dabei Übelkeit, Erbrechen und andere Vergiftungserscheinungen einstellen, oder ob man die Medikation abbrechen soll, sobald die Zeichen des gewünschten therapeutischen Erfolges (Amplitudenvergrößerung, Pulsverlangsamung, Diurese etc.) eingetreten sind, ob man also das Eintreten toxischer Symptome vermeiden soll. Die Einführung größerer Mengen Digitalis, als zur Erreichung des therapeutischen Effektes unbedingt notwendig sind, ließe sich dann rechtfertigen, wenn bei einem derartigen Vorgehen eine ausgiebigere Speicherung und dementsprechend eine längere Dauer der Nach-

wirkung möglich wäre, und wenn so die Schädigung, welche der Patient durch Kumulation erfahren könnte, ausgeglichen würde. Darüber liegen aber einstweilen noch keine Beobachtungen vor. Hingegen ergibt sich aus der Schaeffer'schen Zusammenstellung, daß sich bei dem Gebrauch von 0,3 gr über den Eintritt der vollen Wirkung hinaus und bis zum Verbrauch der von vorneherein festgestellten Menge von 2—3 gr mit großer Regelmäßigkeit Kumulationserscheinungen einstellten.

Ganz analog meinen Versuchen mit reinen Körpern an Katzen läßt sich in Schaeffer's Arbeit auch am Menschen quantitativ verfolgen, wie ein Überschreiten der zulässigen Dosis in wachsender Schnelligkeit zu Kumulationserscheinungen führt und wie für die therapeutische Wirkung und darüber hinaus für die toxische Kumulation alles davon abhängt, wieviel wirksame Substanz in einer bestimmten Zeit in den Körper gebracht wird. Einer Gefahr der Kumulation wird man also am sichersten entgehen, wenn man zunächst einige kräftige Dosen von etwa 0,3 gr wirksamen Pulvers pro die gibt und dann die weitere Medikation von dem Eintritt deutlicher therapeutischer Wirkung abhängig macht, d. h. nach Eintritt dieser Wirkung auf solche Dosen herunter geht, die nicht mehr kumulativ wirken können (z. B. 0,1 gr pro die).

Endlich wird sich die Frage erheben, wie lange diese kleinen Gaben gegeben werden sollen. Um hierauf eine exakte Antwort zu erhalten wären meiner Meinung nach besondere Untersuchungen nötig und sehr wünschenswert.

IX.

Aus der medizinischen Klinik der Kaiser-Wilhelm-Universität zu Straßburg i. E. (Prof. v. Krehl.)

Über Beziehungen zwischen Kochsalzhaushalt und Blutdruck bei Nierenkranken.

Von

Dr. C. Löwenstein,

(Mit 7 Kurven.)

Nachdem Achard, Widal, Javal und ihre Mitarbeiter[1], sowie Strauß[2], Marischler[3] u. a. festgestellt hatten, daß bei manchen Formen der klinisch als Nephritis bezeichneten Erkrankung der Nieren besonders dann, wenn eine chronische Degeneration des Nierenepithels im Vordergrunde des pathologisch-anatomischen Bildes steht, eine Retention der eingeführten Chloride stattfindet, waren es einige französische Forscher, die Versuchsergebnisse veröffentlichten, nach denen Beziehungen zwischen dieser Retention und dem Symptom der Blutdrucksteigerung bestanden.

Ambard und Beaujard[4] teilten Kurven über Kochsalzhaushalt bei Nephritikern mit, nach denen die Höhe des Blutdrucks von dem Gehalt des Körpers an Chloriden abhängig war: der Blutdruck sank bei Chlorentziehung und stieg bei stärkerer Chlorzufuhr und dadurch bewirkter Chlorretention wieder an, oft mit der Sicherheit eines Experimentes. Z. B. stieg in einem Falle der Druck, der lange Zeit gegen 90 mm Hg betragen hatte, im Verlauf von zehn

1) Vgl. Widals Referat a. d. VIII. französ. med. Kongreß, Lüttich 1905.
2) Zeitschr. f. klin. Mediz. Bd. 47 S. 337. 1902.
3) Archiv f. Verdauungskrkh., Bd. VII S. 322. 1901.
4) Arch génér. de méd. S. 520. 1904.

Tagen nach täglicher Darreichung von 10—15 g NaCl auf 200 mm und blieb in dieser Höhe, solange die erhöhte Kochsalzzufuhr dauerte.

Laufer[1]) berichtet über gleiche Resultate, ja er gibt an, er habe bei Gesunden mit Gaben von 10—15 g NaCl eine mehrere Stunden dauernde Blutdrucksteigerung hervorrufen können. In einem längeren Aufsatze schloß sich Combe[2]) den französischen Autoren an.

Loeb[3]) hatte fernerhin in der hiesigen Klinik die Beobachtung gemacht, daß bei einem Manne mit Schrumpfniere der Blutdruck am höchsten bei gewöhnlicher salzreicher Kost, am niedrigsten bei möglichst kochsalzarmer Brei-Milchkost war und bei stärker salzhaltiger Brei-Milchkost eine mittlere Höhe einnahm.

Kürzlich haben Bergouignan und Fießinger[4]) sich auf längere Zeit erstreckende Versuche mitgeteilt, die sie an zwei Kranken mit Schrumpfniere anstellten: in dem einen Falle fanden sie eine Abhängigkeit des Blutdrucks von der Kochsalzzufuhr, im andern hatte letztere keinen Einfluß auf den Druck.

Alle diese Autoren treten deshalb für eine Abhängigkeit des Blutdrucks von der Kochsalzzufuhr in vielen Fällen von Nephritis ein, namentlich dann, wenn die Versuche lange Zeit fortgesetzt werden. Auf diesen Punkt komme ich nochmals zu sprechen. Ihre Beobachtungen und die daraus gezogenen Schlüsse begründen sich auf tonometrische Messungen am Menschen. Neuerdings suchte Brodzki[5]) die genannten Ergebnisse mit Hülfe künstlich erzeugter akuter Nephritiden an Tieren zu kontrollieren. Er gelangt zu negativen Resultaten in Bezug auf Blutdrucksteigerung nach Zufuhr von Chloriden und andern Stoffen im Übermaß und bestreitet daher die von den genannten Forschern behaupteten Beziehungen. Indes können seine Versuche allein nicht als Gegenbeweise angesehen werden, weil Brodzki den Blutdruck an jedem Tiere nur zweimal maß, und zwar einmal in der einen Carotis vor Einspritzung der die Nephritis erzeugenden Substanz, das zweite Mal in gleicher Weise in der andern Carotis am Schluß der einige Tage dauernden Versuche. Was dazwischen vorging, konnte nicht beobachtet werden.

Zudem behaupten obige Autoren, daß die Blutdrucksteigerung bei Kochsalzretention stattfinde. Brodzki scheint auf eine solche

1) Compt. rend. d. la Soc. de biologie, Paris. Sitzg. v. 13. Febr. 1904.
2) Monatsschr. f. Kinderheilkunde Bd. IV S. 13.
3) D. Arch. f. klin. Med. Bd. 85 S. 348.
4) Bull. et mém. de la soc. méd. des hôpit. Sitzg. v. 27. Apr. 06, S. 425.
5) Berl. klin. Wochenschr. 1906. No. 27 S. 906.

nicht geachtet zu haben, jedenfalls macht er keine Angaben darüber. Die Kochsalzretention tritt aber nicht bei jeder Nephritis ein, darin stimmen unsere Ergebnisse mit denen anderer überein. A priori wäre es ja verständlich, daß bei einer Retention des Kochsalzes die Ausscheidung durch einen erhöhten Blutdruck verbessert würde. Das wäre eine direkte Stütze für die von Bier[1]) ausgesprochene Ansicht, daß die Blutdrucksteigerung etwas zur Erhaltung des Lebens notwendiges sei und die Ausscheidung der im Körper zurückgehaltenen Stoffe bewirken solle. Daß zu diesen zurückgehaltenen Stoffen das Kochsalz gehört, ist bekannt.

Andererseits gibt die klinische Methode zur Messung des Blutdrucks hinreichend genaue Resultate, zumal die von uns angewandte Methode nach Heinr. v. Recklinghausen[2]). Hatte H. v. Recklinghausen schon dargelegt, daß sein Apparat den klinischen und klinisch-experimentellen Anforderungen genügte, so sprechen die an hiesiger Klinik vorgenommenen zahlreichen, von uns an Patientinnen monatelang angestellten täglichen Messungen dafür, daß das Quecksilbertonometer nach H. v. Recklinghausens Angaben hinreichend genaue Zahlen ergibt, wenngleich es nur den Maximaldruck anzeigt.

Ich habe nun auf Aufforderung von Herrn Prof. Krehl und mit freundlicher Unterstützung des Herrn Dr. L. Blum an mehreren Kranken mit Störungen der Nierentätigkeit nochmals geprüft, ob sich eine Beziehung zwischen Kochsalzhaushalt des Körpers und arteriellem Maximaldruck nachweisen ließe.

In Bezug auf die Versuchsanordnung sei einiges vorherbemerkt. Die Lebensweise der Kranken war während der ganzen Versuchsdauer bezüglich der Ernährung — abgesehen von der Kochsalzdarreichung — und des sonstigen Verhaltens möglichst gleichmäßig. Abweichungen sind auf den Kurven vermerkt. Eine Beeinflussung durch Medikamente wurde möglichst ausgeschaltet. Wenn sie gereicht wurden, finden sich Angaben in den Kurven. Mehrfach stieß eine längere Kochsalzentziehung oder -Zufuhr auf Schwierigkeiten, sodaß die Versuchsanordnung zur Vermeidung von Täuschungen geändert werden mußte. Die Kost war, wenn nicht anders bemerkt, die der dritten Klasse der hiesigen Klinik. Sie wurde besonders salzarm hergestellt; ebenso auch das Brot. Die Urinmengen wurden von morgens 7 Uhr bis zur gleichen Zeit am folgenden Tage gesammelt. Die Chlortitration wurde nach evtl. vorhergegangener Entfernung des Eiweißes durch Koagulation unter Zusatz von einigen Tropfen gesättigter Zinksulfatlösung nach der

1) Münch. med. Wochenschr. No. 16, 1900.

2) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 46.

Volhard'schen Methode vorgenommen. Die Gesamtsumme der Chloride ist in die Kurven als NaCl eingetragen und gilt letzteres überhaupt für die Gesamtheit der Chloride, deren bei weitem überwiegende Menge im Harn es ja ausmacht. Die Blutdruckmessung geschah mit Ausnahme zweier Fälle, zweimal am Tage, morgens $9^{1}/_{2}$ und abends 6 Uhr. Das Kochsalz wurde den Speisen beigemischt, der größere Teil mittags, der kleinere abends nach der letzten Messung. Über die Blutdruckmessung sei noch einiges bemerkt.

Nach Messungen an solchen Leuten, deren Blutdruck nicht durch krankhafte Zustände des Herzens oder der Nieren beeinflußt war, betrug das Maximum des Drucks bei Frauen, die wir meistens untersuchten, etwa 130, bei Männern 140 mm Hg in der Art. brachialis. Die täglichen Schwankungen beliefen sich auf etwa 15 mm Hg. Zum Unterschied gegenüber diesen relativ geringen Schwankungen sind die bei erhöhtem Blutdruck erfolgenden viel größer, wie aus den Kurven ersichtlich ist. Diese Schwankungen bei Hypertonie konnte ich aber nicht nur innerhalb mehrerer Stunden, sondern weniger Minuten auch bei wiederholtem Abnehmen und Anlegen der Manschette beobachten, ohne daß Nahrungsaufnahme, besonders Kochsalzzufuhr, dafür hätte verantwortlich gemacht werden können, ja, wie es scheint, nicht einmal psychische Momente, wie sie H. v. Recklinghausen[1]) erwähnt, stets zur Erklärung hätten herangezogen werden können. Bei einer Patientin traten innerhalb kurzer Zeit Schwankungen von 25 mm Hg auf, dann blieb der Druck ungefähr konstant. Bei derselben Patientin konnten wir einmal eine Schwankung von 40 mm Hg, zwischen 200 und 160 mm, beobachten. Ähnliches teilte Loeb[2]) mit. Die Zahlen wurden deshalb erst dann in die Kurven eingetragen, wenn sie bei mehrere Male hintereinander erfolgter Messung — öfter mit minutenlanger Pause — einigermaßen konstant gefunden wurden. Es wurden aus gleichem Grunde die Zahlen von 5 zu 5 mm abgerundet. Diese gelten sämtlich für die Art. brachialis und bedeuten **mm Hg.**

Es seien nunmehr im folgenden die Beobachtungen mitgeteilt.

1. Gl., Josephine, Näherin, 18 Jahre alt.

Eine Schwester an Phthis. pulmon. †. Sonst familiär nichts Bes. Die Kranke litt als Kind viel an Kopfschmerzen und Halsschmerzen, besonders stark auch Nov. 1904. Etwa Sept. 1904 soll ihr jetziges Leiden mit ziehenden Schmerzen in der rechten Seite begonnen haben. Dez. 04 stellte der Arzt „Nierenentzündung" fest; nie Ödeme. Erste Aufnahme in die Klinik am 5. I. 05: $3^{0}/_{00}$ Eiweiß im Harn (n. Eßbach), Puls etwas gespannt, mäßig frequent. Später $1^{0}/_{00}$ Eiweiß. Prüfung auf orthestatische Albumiurie negativ. Entlassen 25. I. 05. Wiederaufnahme 11. XII. 05. Die Kranke hat in der Zwischenzeit leichte Arbeit verrichtet. Befinden das gleiche; es bestehen starke Kopfschmerzen. Stat. praes: Guter Ernährungszustand. Keine sichtbaren Ödeme.

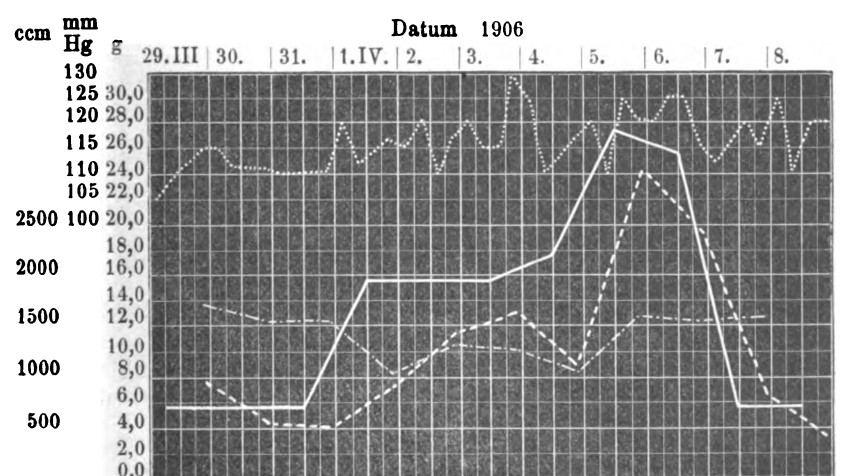
1) l. c.
2) l. c.



Lungen o. B. Herz normal. Linke Niere bei tiefer Atmung fühlbar, Druckempfindlichkeit. Puls und Temperatur normal. Harn von heller Farbe, spec. Gew. 1012, enthält Eiweiß. Im Sediment hyaline und gekörnte Cylinder in geringer Anzahl, in ihm wurden niemals Tuberkelbazillen gefunden. Die Cylinder fehlten im Verlauf der Beobachtung zeitweise. Die Eiweißmenge schwankte um 1‰, die tägliche Urinmenge zwischen 1000 und 1500 ccm.

2. III. Cystoskopie und Katheterisation beider Ureteren (Dr. Adrian): beiderseits enthält der klare, hellgelbe Urin hyaline Cylinder, Leucocyten und einzelne Epithelien mit Fetttröpfchen. Nach subkutaner Injektion von Indigkarmin bdsts. nach 6½ Minuten Entleerung gefärbten Harnes. Im Sediment mikrosk. keine Tuberkelbazillen. Diagnose: Nephritis chronica. Der Zustand der Kranken blieb während ihres Aufenthaltes in der Klinik ungefähr stets der gleiche. Der Blutdruck, der vor dem Versuche ein Vierteljahr täglich einmal gemessen wurde, schwankte zwischen 105 und 130 mm Hg. Versuchsanordnung: Täglich in gleicher Weise Bettruhe mit Ausnahme der Stunden von 12 Uhr mittags bis 8 Uhr abends. Kost 2500 ccm Milch, etwa 100 g salzarmes Brot und 20 g salzfreie Butter, stets vollständig verzehrt. Messung um 8½, 11½, 4 und 7 Uhr. Das weitere ergibt


Kurve 1.



Kurven: ——— = Kochsalzzufuhr. — — — = Kochsalzausfuhr.
Jeder Teilstrich = 2,0 g.
— · — · — = Harnmenge; 1 Teilstrich = 250 ccm.
.... = Blutdruck; 1 Teilstrich = 5 mm Hg.

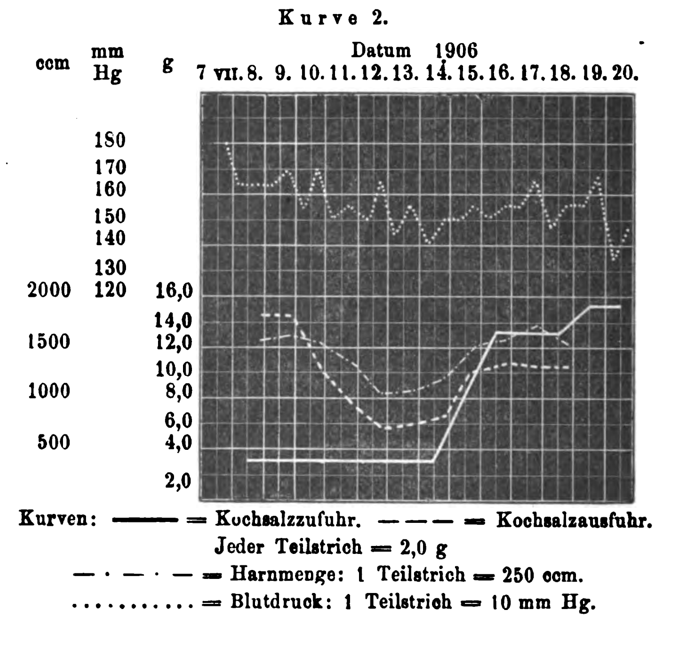
Ergebnis: Es gelang nicht, trotz einer Zufuhr von ungefähr 120 g Kochsalz innerhalb sechs Tagen eine stärkere Chlorretention zu erzielen. Zwar bleibt die Ausfuhrkurve unter der Einfuhrkurve,

es dürfte indes bei den sehr großen Mengen (27,0 g am 5. IV.) nicht alles resorbiert sein. Es wurde zudem, wie bei allen Versuchen, das käufliche Kochsalz gegeben, das nach Widal[1]) etwa 10 v. H. Verunreinigung und Wasser enthält. Die Nieren der Kranken vermochten ohne wesentliche Erhöhung des Blutdrucks 24 g NaCl innerhalb 24 Stunden auszuscheiden. Es traten keinerlei Störungen im Befinden der Kranken, besonders keine nachweisbaren Ödeme auf. Der Eiweißgehalt und der mikroskopische Befund des Harns blieben unverändert.

2. St., Viktor, Ausläufer, 17 Jahre alt.

In der Anamnese keine Infektionskrankheiten. Febr. 1906 bekommt der Kranke aus unbekannter Ursache geschwollene Füße und Beine, Gesicht schwillt besonders morgens ebenfalls an. Der Arzt stellt „Nierenentzündung“ fest. 8 Wochen Bettruhe. Die Beine

Kurve 2.



Kurven: ——— = Kochsalzzufuhr. — — — = Kochsalzausfuhr. Jeder Teilstrich = 2,0 g

— · — · — = Harnmenge: 1 Teilstrich = 250 ccm.

.... = Blutdruck: 1 Teilstrich = 10 mm Hg.

schwellen ab. Der Appetit ist gut, Erbrechen und Kopfschmerzen fehlen. Aufn. in die Klinik am 7. VII. 1906. Stat. praes: Gut genährter junger Mann. Gesicht gedunsen, geringes Ödem an den Unterschenkeln. Lungen und Atmung o. B. Die Herzdämpfung ist nach links verbreitert, der Spitzenstoß deutlich hebend und resistent, im V. I. C. R., etwas außerhalb der Mammillar-Linie. An der Spitze

1) l. c.

Galopprhythmus, zuweilen auch Spaltung des zweiten Tones. Accentuation der II. Töne, bes. II. A. T. Puls regelmäßig, mittelgroß, hart, 80 in der Minute. Kein Ascites. Leber reicht bis 1 1/2 Querf. unter den Rippenbogen. Harn von bräunlicher Farbe, spec. Gew. 1015, enthält Eiweiß. Im Sediment gekörnte, hyaline und Epithelcylinder, Fetttröpfchen, Leuco- und Erythrocyten. Eiweißgehalt zwischen 2 und 3‰ n. Eßbach. Temper. normal. Augenhintergrund: Vereinzelte weiße Flecken. Diagnose: Nephritis chronica.

Das Ergebnis war in gleicher Weise negativ. Die Blutdruckkurve fällt in den ersten vier Tagen, an denen bei Bettruhe salzarme Diät gereicht wurde. Der Körper des Kranken war in geringem Grade mit Chloriden überlastet: er schied anfangs mehr Chloride aus, als eingeführt wurden. Nach stärkerer NaCl-Zufuhr steigt die Blutdruckkurve am 3. und 5. Tage der Salzzulage an. Indes liegen diese Erhöhungen innerhalb der normalen Schwankungsbreiten, zudem war der Kranke am ersten dieser Tage mittags aufgestanden, während er sonst fortwährend bei Bettruhe gehalten wurde. Am bemerkenswertesten ist indes, daß trotz geringer Chlorretention der Blutdruck am letzten Beobachtungstage (7. Tag der Salzzulage) auf den für Gesunde noch normalen Wert von 135 mm sank, um selbst am Abend, nachdem in den vorhergehenden Stunden über 10,0 g NaCl eingeführt waren, nicht abnorm zu steigen. Eine Veränderung im Befinden des Kranken trat nicht ein.

3. S., Therese, Hausfrau, 52 Jahre alt.

1876 1 Geburt, 1890 Gesichtsrose. 1901 Gelenkrheumatismus. 1902 „Blutvergiftung“. Operat. Entfernung des 3. Fingers der linken Hand. 1906 Mitte April Anschwellung der Füße, dann des ganzen Körpers, Schmerzen im Kreuz und in den Seiten. Wenig Harn, starker Durst, viel Kopfschmerz. Wird vom Arzt wegen Nierenentzündung in die Klinik geschickt. Aufn. 9. VII. 06. Stat. praes: Starkes Ödem der Beine und Füße sowie der Haut über dem Kreuzbein. An den Unterschenkeln ist die Haut glänzend und mit Schweißtropfen bedeckt. Das Herz ist wenig nach rechts, stark nach links vergrößert. Die Töne sind rein, die zweiten Töne an der Basis accentuiert. Puls regelmäßig, gleichmäßig, gut gefüllt, ziemlich stark gespannt, 90 in der Minute. Atmung etwas beschleunigt. Temp. o. B. Ascites. Leber am Rippenbogen fühlbar. Harn von dunkler Farbe, geringer Menge, spec. Gew. 1019. Eiweißgehalt 10‰ (n. Eßbach). Im Sediment große Mengen hyaliner und gekörnter Cylinder, Erythrocyten, Leucocyten, verfettete Nierenepithelien. Die Kranke hält Bettruhe inne. Milch-Breikost.

Der Blutdruck betrug beim Eintritt der Kranken am 9. VII. 06 abends 170 mm, sank bis zum folgenden Morgen auf 145 mm. Die Kranke erhielt von diesem Zeitpunkt ab während 5 Tage durchschnitt-

lich täglich 4,5 g NaCl, das in der Milch enthalten war. Der Blutdruck schwankte zwischen 135 und 150 mm, die NaCl-Ausfuhr betrug nur wenige g und wurde wegen der diarrhoïschen Stühle nicht genauer bestimmt. Seit dem 15. VII. bekam die Kranke täglich 14,0 g NaCl, also an 6 Tagen etwa 84,0 g, hiervon schied sie nur etwa 3,0 g täglich mit dem Harn aus, sodaß sie unter Berücksichtigung der Beobachtungsfehler sicherlich über 50,0 g NaCl im Verlaufe einer Woche zurückhielt. Das Körpergewicht der Kranken betrug bei der Aufnahme bei starken Ödemen 55,0 kg. Die Ödeme nahmen in den ersten Tagen bei Bettruhe und chlorarmer Kost etwas ab; Körpergewicht am 17. VII. 53,3 kg, nahm dann bei Chlorzufuhr um ein geringes zu, Körpergewicht am 20. VII. 55,0 kg. Der Blutdruck sank trotz der Chlorretention am 18. VII. morgens auf 125 mm und schwankte bis zum letzten Beobachtungstage zwischen 125 und 140 mm.

Auf Grund des mikroskopischen Befundes der verfetteten Nierenepithelien im Urine im Verein mit den andern Symptomen ist es in den beiden letzten Fällen wohl gestattet, anzunehmen, daß an der Erkrankung der Nieren das Epithel stark beteiligt war. Die Kochsalzretention fand also bei der Kranken S. in einem Falle von sog. „parenchymatöser“ Nephritis statt. Das entspricht den Angaben oben genannter französischer Autoren, Widal u. v. a. Aber es ist gerade im Sinne derjenigen, die eine Beziehung der Kochsalzretention zur Höhe des arteriellen Drucks annehmen, merkwürdig, weil man vom physiologischen Standpunkte aus immer am ehesten geneigt sein wird, das Verhalten des arteriellen Drucks in Beziehung zu den Glomerulis zu bringen.

Gehen wir nunmehr zu denjenigen Formen der chronischen Nierenerkrankungen über, die klinisch stärkere Erhöhung des Blutdrucks aufweisen, zur Schrumpfniere. Hier macht sich der eben genannte Widerspruch geltend. Denn, wie eben erwähnt, kommt nach Angabe der französischen Autoren die Chlorretention hauptsächlich bei den chronischen Nephritiden mit vorwiegender Schädigung des Epithels vor, bei denen der pathologisch-anatomische Befund das Bild der großen weißen oder bunten Niere bietet. Gerade bei diesen Zuständen fehlen aber meistens die höheren Grade von Blutdrucksteigerung. Wie sich nun der Druck bei Schrumpfniere unter Kochsalzdiät bestimmter Art verhält, mögen folgende Fälle zeigen:

4. W., Wilhelm, Maler, 51 Jahre.

Der Kranke will nie Erscheinungen von Bleivergiftung gehabt haben, fühlte sich stets wohl. Mitte Dezember 1905 nächtlicher Anfall von Atemnot und starkem Angstgefühl, ohne Schmerzen. Innerhalb der

nächsten 3 Wochen zwei ähnliche Anfälle. In der Zwischenzeit völliges Wohlbefinden. Nur bei Anstrengungen Gefühl von Engigkeit auf der Brust. Keine Beschwerden beim Wasserlassen. Aufn. in die Klinik am 12. VI. 06.

Stat. praes: Kräftiger Mann ohne Ödeme. Lippen etwas cyanotisch. Kein Bleisaum am Zahnfleisch. Thorax und Atmung o. B. Das Herz ist etwas nach links verbreitert, der Spitzenstoß im 6. Interkostalraum, 3 Querfinger außerhalb der Mammillarlinie. Man hört ein leises systolisches Geräusch an der Spitze. Der zweite Aortenton ist stark accentuiert. Art. radialis drahthart, geschlängelt. Puls hart, regelmäßig, gleichmäßig, gut gefüllt. Augenhintergrund o. B. Temperatur fortdauernd normal. Harn von heller Farbe, spec. Gew. 1011, sauer. Eiweißgehalt etwa $^1/_4{}^0/_{00}$ n. Eßbach. Mikroskopisch finden sich im Sediment hyaline Cylinder in mäßiger Anzahl. Diagnose: Schrumpfniere mit Hypertrophie des linken Ventrikels.

Der Kranke erhielt vom 13. VI. bis 21. VI. täglich 3,0 g NaCl, schied an den ersten 4 Tagen im ganzen 23,0 g NaCl aus, in den dann folgenden Tagen entsprach die Ausfuhr genau der Einfuhr, vom 22. bis 24. VI. wurden insgesamt 34 NaCl gereicht. Die Ausfuhr konnte, da der Kranke am 24. die Klinik verließ, nicht genau bestimmt werden, betrug am 22. 2,8, am 23. 8,4 g. Der Blutdruck sank unter Schwankungen, die bis 25 mm in 12 Stunden betrugen, bei Bettruhe von 225 auf 185 mm (17. VI.), schwankte dann während der chlorarmen Tage zwischen 180 und 205 und betrug am Tage der Entlassung wieder 200 mm. Die Harnmenge schwankte zwischen 1800 und 2500 ccm für den Tag. Der Körper des Kranken war also nicht mit Chloriden überladen, denn schon am 4. Beobachtungstage war bei sehr geringer Kochsalzzufuhr die Ausfuhr dieser gleich und blieb es, während der Blutdruck gerade am letzten, 9. Tage der Kochsalzentziehung, nachdem er bereits von 225 mm heruntergehend zwei Mal bis auf 185 Hg mm gesunken war, abends auf 205 mm steigt. Die Bettruhe wurde während dessen nicht unterbrochen. Eine etwaige Aufnahme von Kochsalz hinter unserm Rücken ist für diese Steigerung des Drucks sicher nicht verantwortlich zu machen. Die Höhe von 205 mm hat der Druck trotz der am 10. Tage einsetzenden starken Kochsalzzufuhr nicht wieder erreicht. Am letzten Tage wurden, nachdem der Kranke während des ganzen Tages umhergegangen war, 200 mm gemessen. Subjektiv fühlte sich der Kranke wohler und verließ die Klinik, sodaß eine Fortsetzung des Versuchs unmöglich wurde. Objektiv waren keine weiteren Veränderungen nachweisbar.

Etwas anders verhielt sich ein weiterer Kranker, bei dem eben-

falls die Diagnose auf Schrumpfniere mit Hypertrophie des linken Ventrikels zu stellen war.

5. C., Alfons, Bäcker, 29 Jahre.

1900 hatte der Kranke Halsentzündung, Harn nie dunkel oder bluthaltig, keine Pollaki- oder Polyurie. März 1900 traten Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen auf, Mai d. J. mehrfach Erbrechen, 1—2 Mal in der Woche. C. mußte Anfang Juni öfter als sonst Harn lassen. Er litt in den letzten 14 Tagen viel an Nasenbluten. Gonorrhoe vor 7 Jahren. Aufn. in die Klinik: 29. VI. 06.

Stat. praes: Kräftiger Mann ohne Ödeme. Links deutliche Schwellung der Halsdrüsen. Leichte Affect. apic. pulmon. sin. Geringe Verbreiterung des Herzens nach links. Der Spitzenstoß ist fühlbar im 5. Interkostalraum etwas außerhalb der Mammillarlinie, hebend, resistent. Leiser Vorschlag vor dem ersten Tone an der Spitze, starke Accentuation der zweiten Töne, besonders des 2. Aortentones. Puls hart, nicht beschleunigt. Leber bis 1½ Querfinger unterhalb des Rippenbogens fühlbar. Milz eben fühlbar. Atmung und Temperatur o. B. Harn von heller Farbe und saurer Reaction; spec. Gew. 1009; Eiweißgehalt ½‰ n. Eßbach. Mikroskopisch fanden sich im Sediment hyaline und gekörnte Cylinder in mäßiger Zahl.

Die Kochsalzzufuhr betrug vom 30. VI. bis 9. VI. täglich 3,2 g, die Ausfuhr schwankte zwischen 4,0 und 14,2 g und betrug während genannter Zeit im ganzen 68,0 g. Der Blutdruck sank währenddes von 220 am 29. VI. abends auf 170 mm am 10. VII. morgens. Der Kranke weigerte sich, weiterhin die kochsalzarme Nahrung zu sich zu nehmen. Es wurde deshalb mit stärkerer Kochsalzzufuhr begonnen am 10. VII., doch nahm der Kranke auch jetzt so wenig Nahrung zu sich, daß die Größe der Kochsalzzufuhr nur ungenau mit etwa 8,0 g täglich bestimmt werden konnte. Ebenso unregelmäßig, wie in den Tagen der Kochsalzentziehung war auch jetzt die Kochsalzausfuhr, die vom 10. bis 19. VII. zwischen 4,4 und 11,5 g täglich schwankte und während dieser Zeit im ganzen 69,0 g betrug. Die stark schwankende tägliche Urinmenge betrug zwischen 1000 und 2400 ccm für den Tag.

Es ließ sich nicht mit Sicherheit ausschließen, daß der Kranke in verbotener Weise salzhaltige Speisen zu sich nahm. Trotz später erhöhter Kochsalzzufuhr sank der Blutdruck bezw. blieb auf derselben Höhe, die er bei Bettruhe und salzarmer Diät erreicht hatte. Während er bei Aufnahme des Kranken 220 mm betrug, sank er allmählich und betrug am 18. VII., dem 19. Tage des Versuches und dem 9. der erhöhten Salzzufuhr nur 160 mm am Morgen. Eine Abhängigkeit des Drucks von der Kochsalzzufuhr war nicht

festzustellen. Im übrigen wurde bei stärkerer Kochsalzzufuhr teilweise weniger NaCl ausgeschieden, als bei Kochsalzentziehung, was Widal, der die Erscheinung ebenfalls beobachtete, mit einem durch Kochsalz- und Wasserretention angeblich in der Niere selbst auftretendem Ödem und dadurch bewirkter stärkerer Läsion der Nieren in Verbindung bringt.

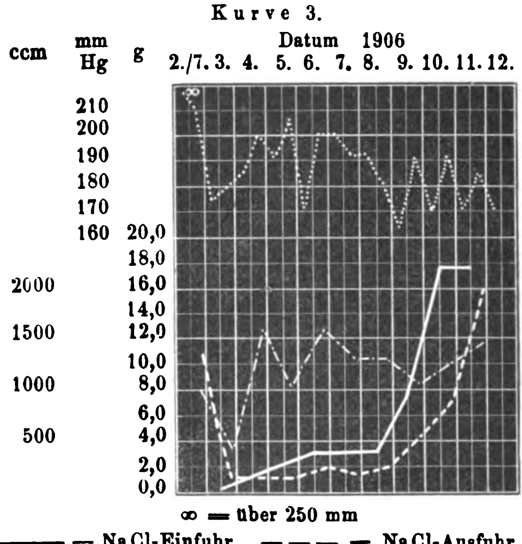
6. Th., Rosalinde, Schlossersfrau, 44 Jahre alt.

Die Kranke leidet seit einigen Jahren an Kopfschmerzen. Seit ihrem 20. Jahr muß sie öfter erbrechen, in letzter Zeit alle drei Wochen. Seit etwa 15 Jahren hat sie morgens geschwollne Beine, in letzter Zeit auch öfter abends. Vor etwa 1/2 Jahr Anfall von starker Atemnot und Engigkeit sowie Erbrechen. Dauer des Anfalls 2 Stunden. Nach 2 Tagen Bettruhe war die Kranke beschwerdefrei, spürt seit dieser Zeit aber nach mäßiger Körperbewegung Atemnot. Ostern 1906 Anfall ähnlich dem früheren, angeblich ohne Krämpfe, aber mit zeitweiliger Bewußtlosigkeit. Am 3. VII. 1906 auf der Straße angeblich infolge Aufregung Anfall von Atemnot, Schwächegefühl und Zittern in den Beinen. Man setzte die Kranke auf eine Bank. Es trat Bewußtlosigkeit, starke Blaufärbung des Gesichts und Erbrechen ein, das Erbrochene war mit Blut untermischt. Die Kranke wird bewußtlos mit stark beschleunigter Atmung und starker Cyanose in die Klinik gebracht. Der Blutdruck, der sofort gemessen wurde, war mit unsern Apparaten, die nur bis 250 mm Hg reichen, nicht bestimmbar; bei dieser Höhe der Quecksilbersäule war noch ein stark gespannter, voller Puls der Art. radialis fühlbar. Die Kranke kommt bald nach der Aufnahme zu sich, besinnt sich auch auf die Einzelheiten vor dem Anfall, gibt klare Antworten, will keine Krämpfe gehabt haben.

Stat. praes: Mittelgroße Frau. Auf dem vorderen Teil des Schädels bis an die vordere Haargrenze eine etwa handtellergroße, glatte, am Rande schuppende Narbe, mit den Knochen fest verwachsen. Haare fehlen hier. Keine Ödeme. Gesicht stark cyanotisch, Lippen dunkelblau. Links Augenhintergrund o. B. Rechts verhindert eine die ganze Hornhaut einnehmende weißliche Narbe die Untersuchung. Atmung stark dyspnoïsch, beschleunigt, über beiden Lungen lautes Rasseln, mittelgroßblasig. Ziemlich reichlicher, schaumiger mit Blut untermischter Auswurf. Keine Dämpfung über den Lungen. Verbreiterung der Herzdämpfung nach links, der Spitzenstoß liegt im 6. Interkostalraum, 1 Querfinger außerh. der linken Mamm.-Linie, ist schwirrend und sehr resistent. Herzschlag etwas unregelmäßig. Über allen Ostien, bes. über der Basis, ausgesprochener Galopprythmus. 2. A. T. laut und klingend. Puls stark gespannt und voll, 96—100 in der Min. Temp. nicht erhöht. Der Blutdruck beträgt 3 Stunden nach der Aufnahme 210 mm. Es besteht noch ziemlich heftiges Erbrechen. Das Lungenödem ist noch nicht vollständig geschwunden. Aderlaß von 100 ccm, der Blutdruck bleibt 210 mm. Harn von dunkler Farbe und saurer Reaktion, spec. Gew. 1019. Eiweiß nach Eßbach 3/4 ‰.

Im Sediment spärliche hyaline und gekörnte Cylinder, Erythro- und Leucocyten in mäßiger Zahl. Am 5. VII. im Harn $^1/_2{}^0/_{00}$ Eiweiß (n. Eßb.), Puls, Atmung und Temperatur sind normal.

Kurve 3.



Kurven: ———— = NaCl-Einfuhr. — — — = NaCl-Ausfuhr.
1 Teilstrich = 2 g.
— · — · — = Urinmenge, 1 Teilstrich = 250 ccm.
. . . . = Blutdruck, 1 Teilstrich = 10 mm Hg.

Der Zustand der Kranken besserte sich ohne Medikamente bei Bettruhe und salzarmer Kost ständig. Bei der auf Wunsch der Kranken bald erfolgten Entlassung waren im Urin keine Zylinder und nur Spuren von Eiweiß vorhanden. Von einer Überladung des Körpers mit Chloriden kann nicht die Rede sein, eine solche deshalb auch nicht als Erklärung des hohen Blutdrucks oder des Anfalls herangezogen werden. Die Kochsalzausfuhr betrug am Tage nach der Aufnahme nur 1,27 g bei 0,3 g Aufnahme, am Tage darauf 1,18 g bei 1,35 berechneter Aufnahme. Dabei vermochten die Nieren, ohne daß der Blutdruck weiter angestiegen wäre, 14,0 Chloride innerhalb 24 Stunden (am 11. VII.) auszuscheiden. Das gleichzeitige Auftreten von Blutdrucksteigerung und Lungenödem wird weiter unten ausführlich erwähnt werden.

In zwei Fällen konnten wir nach einer stärkeren Kochsalzzufuhr Lungenödem beobachten.

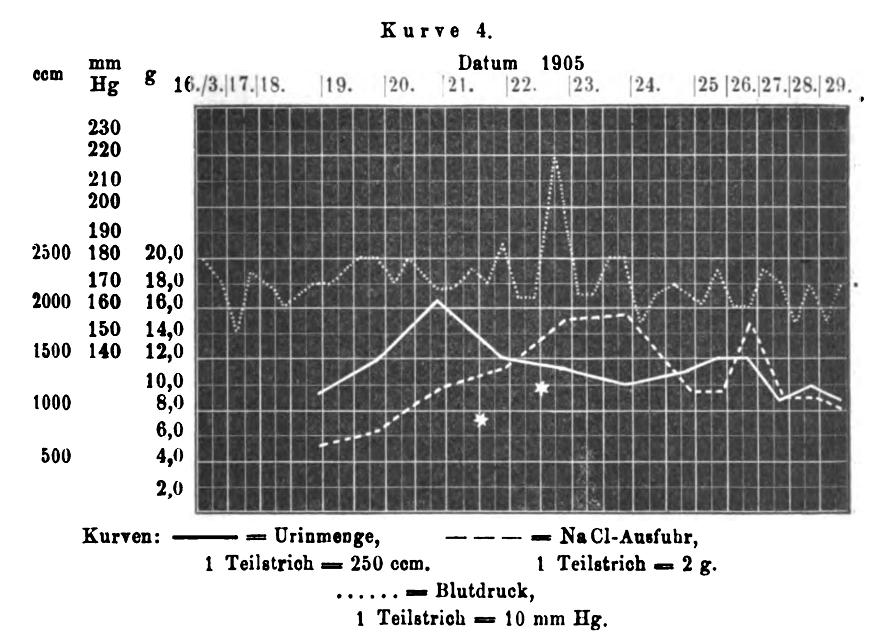
7. B., Giovanni, Stukkateur, 49 Jahre alt.

Mit 15 Jahren Scharlach von normalem Verlauf. Mit 21 Jahren Malaria, im Militärlazarett in Venedig behandelt und geheilt. 1892 in

hies. Klinik wegen einer fieberhaften Erkrankung behandelt, ohne Chinindarreichung. (Näheres nicht zu erfahren). 1904 wegen Leberschwellung, Kopfschmerzen und Schwindel in hies. Klinik behandelt. Seit Anfang März 1905 wieder unwohl, kann nicht arbeiten, Schmerzen und Druck in der Magengegend nach dem Essen. Seit längerer Zeit Herzklopfen. Durst groß, Appetit wechselnd, ziemlich starker Husten, Atemnot, Abmagerung. Aufn. in die Klinik am 14. III. 1905.

Stat. praes: Blasse Haut, keine Ödeme, Atmung 40 in der Min. Augenhintergrund normal. Das Herz ist nach links verbreitert. Der Spitzenstoß liegt im 5. Interkostalraum, fast in der linken vorderen

Kurve 4.



Kurven: ——— = Urinmenge, 1 Teilstrich = 250 ccm. — — — = NaCl-Ausfuhr, 1 Teilstrich = 2 g.
...... = Blutdruck, 1 Teilstrich = 10 mm Hg.
* Die Sterne bezeichnen die Kochsalzzulage.

Axillar-Linie, etw. diffus, leicht hebend. An der Spitze systolisches und diastolisches Geräusch. 2. P. T. etw. accentuiert, stärker als 2. A. T. Puls hart. Schlängelung der Temporalarterien. Der Harn enthält $^1/_2{}^0/_{00}$ Eiweiß, hyaline und einzelne granulierte Cylinder. Milchdiät.

15. III. Dyspnoë bei Bettruhe größtenteils verschwunden.

22. III. Der Kranke hat gestern 7,5, heute 10,0 g Kochsalz in Abteilungen zu 2,5 g erhalten. Heute Abend plötzlich Ansteigen des Blutdrucks, (s. Kurve), kurz darauf fühlt sich der Kranke dyspnoïsch und beängstigt. Das systolische und diastolische Geräusch, das in den letzten Tagen schwach zu hören war, ist wieder stärker geworden. Puls frequent, hart, dabei klein, 130 in der Min., regelmäßig. Auf beiden Unterlappen der Lunge zahlreiche mittelgroßblasige feuchte Rasselgeräusche, keine Dämpfung. Aderlaß 200 ccm. Blutige Schröpfköpfe.

23. III. Rasselgeräusche und Dyspnoë verschwunden, Herzaktion ruhig, Puls 80 in der Min., Geräusche am Herzen wieder leise.

26. III. Bei gleicher Wasserzufuhr hält sich die Harnmenge ziemlich in denselben Grenzen. Harn zuweilen eiweißfrei, zuweilen enthält er Eiweiß in Spuren. Cylinder sehr spärlich und heute nicht mehr gefunden.

1. IV. Nach zwei Stunden Aufstehen kein Eiweiß im Harn.

8. IV. Harn seither immer frei von Eiweiß.

B. wird auf Wunsch entlassen.

Der zweite Fall, bei dem nach Kochsalzdarreichung akutes Lungenödem eintrat, betraf folgenden Kranken.

8. R., Carl, Bäcker, 17 Jahre alt.

Familienverh. o. B. Mit 10 J. doppelseitige Lungenentzündung. Der Kranke hat 1 Jahr wegen Venenentzündung zu Bett gelegen. Später etw. Husten, öfter Blutspucken, Nachtschweiße und reichlicher Auswurf. Nie geschwollne Füße bei der Arbeit. Kein Rheumatismus, kein Scharlach. Von Jugend auf geschwollne Mandeln, die dem Kranken oft Beschwerden machen. Er will von jeher zeitweilig Stiche in der linken Seite gehabt haben, rechts nicht. Die Schmerzen saßen in der linken Nierengegend, waren bes. stark bei Anstrengungen, sodaß der Kranke sich oft setzen mußte. Keine Kopfschmerzen, doch von jeher Schwindelgefühl und Herzklopfen bei starker Arbeit. Vor 14 Tagen ohne Fieber oder Schüttelfrost Halsschmerzen, Atemnot, Anschwellung der Beine, bes. nach dem Gehen. Kein Husten. Appetit schlecht, Durst stark, 2½ Schoppen Wein und 2—3 Glas Bier täglich, selten Branntwein, viel Wasser. Aufn. in die Klinik am 1. VI. 1906.

Stat. praes: Junger Mann mit gedunsenem Aussehen, Hautfarbe blaß, Ödeme an beiden Ober- und Unterschenkeln. Augenlider etwas ödematös, Augenhintergrund normal. Zunge belegt, trocken. Schwellung beider Tonsillen. Mäßiger Husten. Über der linken Lungenspitze leichte relat. Dämpfung, einige trockne und feuchte Rasselgeräusche. Das Herz ist etwas nach links vergrößert. Der Spitzenstoß ist gut fühlbar, nicht resistent, liegt im 5. Interkostalraum in der Mamm.-Linie. Herztöne rein, 2. Ton überall accentuiert. An der Spitze zuweilen Galopprythmus. Blutdruck 145 mm. Geringe Atemnot. Puls 84 in der Min. Leber bis 2 Querf. unter dem Rippenbogen fühlbar. Milz eben fühlbar.

Harn trübe, von saurer Reaktion, spec. Gew. 1018. Im Sediment, weiße und rote Blutkörperchen, Epithelien, granulierte, hyaline und Leucocytencylinder in ansehnlicher Zahl. Eiweißgehalt etwa $1/2$ ‰ n. Eßb. Diagnose: Nephritis acuta. Die Temperatnr erreichte nur einmal abends 37,7° C, sonst war sie stets normal.

3. VI. Salzfreie Kost. Nur noch Spuren von Eiweiß.

5. VI. 20 g NaCl, auf die Tageskost verteilt.

6. VI. Ebenso, doch waren bis Mittag erst etwa 15 g des Kochsalzes aufgenommen. Um diese Zeit trat geringe Dyspnoë, etwas Husten und geringe Apathie ein. Der Kranke will nach Hause, wird

unruhig, ist appetitlos. Es treten über beiden Lungen feuchte Rasselgeräusche auf, die Atemnot nimmt zu. Um 5 Uhr beträgt der Blutdruck 150 mm Hg. Um 7 Uhr starker Anfall hochgradiger Atemnot. Cyanose des Gesichts, alle Zeichen des Lungenödems vermehren sich. Ol. camph. 3 Spritzen. Aderlaß. Darauf Besserung des Zustandes.

Nachdem der Kranke sich am folgenden Tage wieder wohlgefühlt hatte, nahm der Eiweißgehalt des Harns andauernd ab. Die Cylinder verschwanden. Am 9. VII. enthält der Harn keine pathologischen Bestandteile mehr. Die Verhältnisse am Herzen waren ziemlich unverändert. Der Kranke ist nach etwa zweimonatlichem Aufenthalt in der Klinik völlig geheilt entlassen worden. Das weitere ergibt Kurve 5 (siehe S. 152).

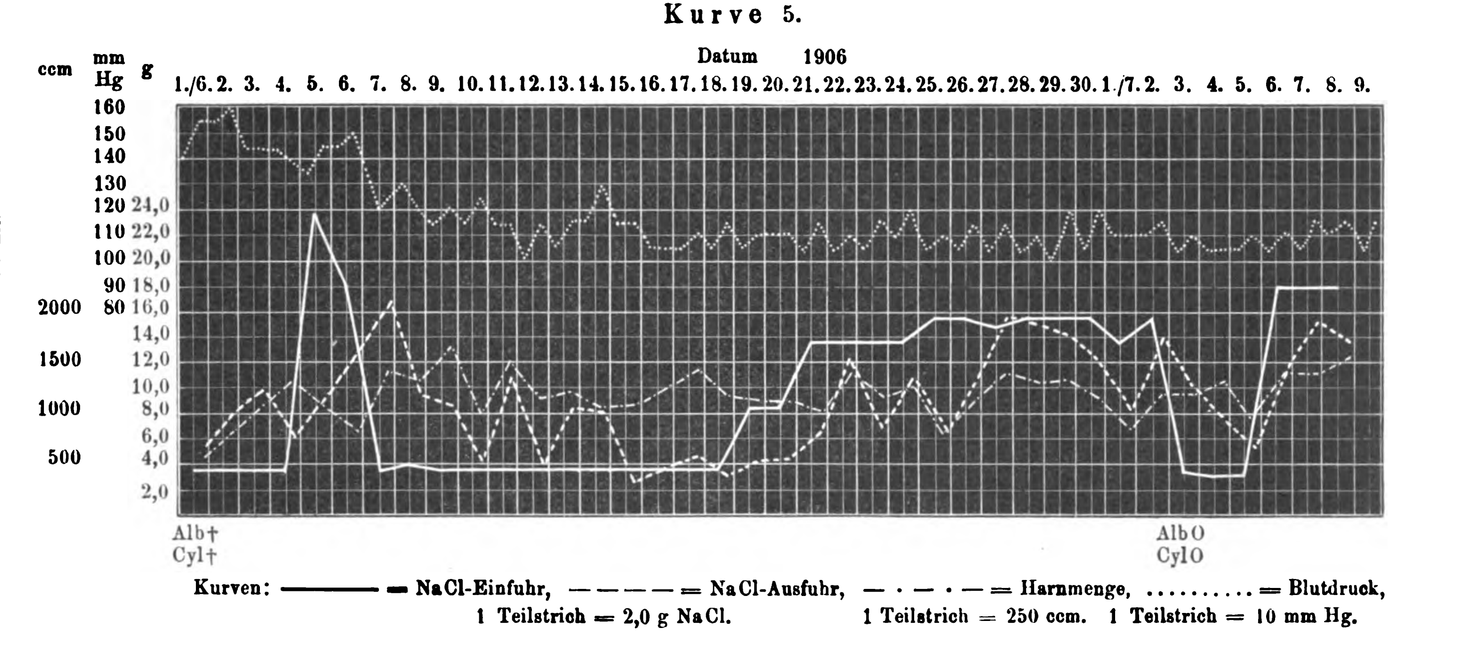
Das Körpergewicht sank im Beginn bei durchnittlich sich gleichbleibender täglicher Aufnahme von 1800 ccm Flüssigkeit parallel der Zunahme der Harnmenge. Letztere stieg in den ersten Tagen der Beobachtung langsam an, fiel dann mit Kochsalzzufuhr und Chlorretention. Der Blutdruck wurde dabei nicht merklich beeinflußt. Der Blutdruck auf der Höhe der Dyspnoë am 6. VI. wurde aus äußeren Gründen nicht gemessen. Wenn man von den andern Fällen her einen Analogieschluß machen darf, so wird er wohl dabei erhöht gewesen sein. Alle beobachteten Schwankungen des Drucks blieben in normalen Grenzen oder konnten mit der Heilungstendenz der Krankheit in Verbindung gebracht werden. Eiweiß und Zylinder verschwanden trotz erneuter Kochsalzzufuhr. Als einzige Folge der Kochsalzdarreichung kann wie im Falle 7 das Lungenödem angesehen werden. Wie man sich dabei die Beziehungen zwischen Kochsalzretention, Hypertonie und Ödem vorstellen kann, wird später erörtert werden. Lungenödem ist von den französischen Autoren zugleich mit Konvulsionen und Delirien bei Kranken beobachtet, denen man das Kochsalz plötzlich entzog. Diese Entziehung wird wohl zur Resorption der Odeme geführt haben; bei schnellem Verschwinden letzterer hat man derartige Erscheinungen gefunden. Aber auch bei Kochsalzzufuhr sah man Lungenödem auftreten; Widal und Javal[1]) haben den Zustand dann als „chlorurémie“ bezeichnet, um mit diesem Ausdruck indes nur eine Chlorretention im Körper anzudeuten, die weniger im Blut, als in den Geweben bezw. der Gewebsflüssigkeit stattfinden kann.

Wir hatten Gelegenheit, noch einen zweiten Fall akuter Nephritis mit geringer Erhöhung des Blutdrucks bezüglich seines Verhaltens zum Kochsalz zu prüfen.

---

1) Bei Widal, l. c.

Kurve 5.



Kurven: ——— = NaCl-Einfuhr, — — — — = NaCl-Ausfuhr, — · — · — = Harnmenge, ... = Blutdruck,
1 Teilstrich = 2,0 g NaCl. 1 Teilstrich = 250 ccm. 1 Teilstrich = 10 mm Hg.

9. J., Augustine, Dienstmädchen, 21 Jahre alt.

Familienverh. o. B. Kein Scharlach, keine Masern, Menses regelmäßig. Seit 6 Jahren leidet sie oft an Halsentzündung. Sommer 1905 will sie infolge Sonnenstiches starke Blutungen aus Mund und Nase gehabt haben. Seit jener Zeit stärkere Kopfschmerzen und häufiger Atemnot, bes. beim Treppensteigen. Abends häufiger geschwollne Füße. Der Arzt soll damals noch nichts abnormes im Harn gefunden haben. April 1906 zog die Kranke sich eine Erkältung zu, Halsweh, Nasenbluten und Erbrechen. In der Nacht vom 19. auf 20. V. Anfall von starkem Luftmangel und Schmerzen in der Herzgegend, Bewußtlosigkeit. Die Anfälle haben sich mehrere Male wiederholt. Seitdem ununterbrochen Atemnot, viel Durst. Am 29. V. Durchfälle. Ob Digitalis gegeben wurde, weiß die Kranke nicht anzugeben. Aufn. in die Klinik am 30. V. 06.

Stat. praes: Großes, kräftiges Mädchen. Starkes Ödem an den Beinen; starke Atemnot, 60 Atemzüge in der Min. Oberflächliche Atembewegungen. Die Kranke vermag im Bett nur aufrecht zu sitzen. Gesicht leicht gedunsen, Lippen blaß, cyanotisch. Lungengrenzen wenig verschieblich. Quälender Husten. Feines Giemen und Knistern über der ganzen Lunge beiderseits. Spärlicher sanguinolenter Auswurf, mikrosk. braun pigmentierte (Herzfehler-) Zellen. Starke Verbreiterung des Herzens nach links und rechts. Spitzenstoß undeutlich in der vorderen Axillarlinie links, 5. I. C. R. Herzaktion regelmäßig, 130 in der Min., Herztöne leise von embryonalem Typus, unrein. Puls wenig gefüllt. Blutdruck 145 mm Hg. Kein Ascites nachweisbar. Harn dunkelbraunrot, fleischwasserfarben, trübe, sauer, spec. Gew. 1009. 1‰ Eiweiß n. Eßb. Hellersche Blutprobe stark positiv. Im Sediment viele granulierte Cylinder, Leucocyten und zahlreiche rote Blutkörperchen. Temp. 38,6° C. Diagnose: Nephrit. acuta haemorrhagica, insufficientia cordis.

Wegen der schweren Herzinsufficienz bekam die Kranke sogleich Campher- und Coffeïninjektionen, auch wurde sogleich mit der Darreichung von Digitalis begonnen. Milchkost. S. die Bemerkungen auf der Kurve.

1. VI. Nasenbluten. Cyanose hat etwas abgenommen. Starke Harnflut. Die Kranke ist somnolent und schläft viel.

2. VI. Galopprythmus am Herzen. Deutliche Besserung auf Coffeïn. Im Harn viel Blut, granulierte Cylinder, Fetttröpfchen.

6. VI. Puls wechselnd, zeitweise unregelmäßig und ungleichmäßig, im allgem. kräftiger, 60—100 in der Min. Ödeme unverändert. Die Kranke läßt zeitweise Harn unter sich. Durchfälle. Somnolenz dauert an.

7. VI. Die Kranke liegt fortwährend auf der rechten Seite, starke ödematöse Schwellung des rechten Arms. Ödem der linken Hand. Atmung ruhiger, 30—40 in der Min. Puls wie früher. Durchfall hat nachgelassen.

10. VI. Digitalis ausgesetzt. Atmung 20—30 in der Minute. Ödeme nehmen ab.

15. VI. Ödeme fast völlig geschwunden. Puls regelmäßiger, zwischen 60 und 80 in der Min. Im Harn nur Spuren von Eiweiß. Allgemeinbefinden hat sich bedeutend gebessert.

27. VI. Harn seit mehreren Tagen frei von Eiweiß und Blut. Die Kranke selbst ist vollkommen frei von Beschwerden und sieht auffallend wohl aus.

12. VII. Herzgröße normal. Systolisches Geräusch an der Spitze. Zweite Töne an der Basis accent., 2. P. T. etwas lauter als 2. A. T.

18. VII. Das Mädchen wird auf Wunsch bei völligem Wohlbefinden entlassen. Harn in den letzten Tagen andauernd normal. Ödeme verschwunden (Kurve 6 siehe S. 155).

Inwieweit die salzarme Nahrung an dem vorzüglichen Endergebnis Anteil hat, läßt sich natürlich schwer beurteilen, da in der ersten Zeit Campher, Coffeïn und Fol. digit. gegeben wurden.

Der Blutdruck sinkt in den ersten Tagen um 25 mm, von 155 auf 130 mm (höchster und tiefster Punkt). Dann steigt er nach Aussetzen der Medikamente trotz fortdauernder salzarmer Nahrung nochmals auf 155 mm, fällt dann der Heilungstendenz entsprechend. Als später größere Mengen Kochsalz gegeben werden, ist kein deutlicher Einfluß zu bemerken. Am 22. VI. erreicht der Druck allerdings nochmals 155 mm, eine Chlorretention hatte indes nicht stattgefunden, es ist deshalb nicht zu entscheiden, wie weit diese Erhöhung innerhalb der bei erhöhtem Druck vorkommenden Schwankungsbreite liegt. Der Gehalt des Harns an Eiweiß und Zylindern wurde durch die Kochsalzdarreichung nicht beeinflußt, er verschwand trotz ihrer. Letztere bewirkte sogar eine erhöhte Diurese, wie es die Kurve für die Zeit vom 22. bis 26. VI. zeigt. Die Harnmenge stieg dabei. Zugleich wurde in diesen Tagen, nachdem am 20. und 21. eine sehr geringe Kochsalzretention stattgefunden hatte, am 22. und 23. eine größere Menge Kochsalz ausgeschieden als gereicht war. Eine ähnliche entwässernde Wirkung beschreibt Widal[1]) bei drei Herzkranken und Marischler[2]) sah sie in einem Fall von akuter Nephritis nach luetischer Infektion. Es ist also hier die Wirkung der bei andern Nephritisfällen beobachteten direkt entgegengesetzt und derjenigen zu vergleichen, die es bei Gesunden hervorruft. (Limbeck).[3])

Um nun zu zeigen, wie vorsichtig man bei Bewertung von Blutdruckerhöhungen und der Einflüsse auf sie vorzugehen gezwungen ist, sei zum Schluß eine Beobachtung mitgeteilt, die wir an einer

---

1) l. c.

2) l. c.

3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 25.

Kurve 6.

Datum 1906

ccm | mm Hg | g Na Cl

31./5. 1./6. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 1./7. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12.

140
120
2500 100 20,0
18,0
2000 16,0
14,0
1500 12,0
10,0
1000 8,0
6,0
500 4,0
2,0

Alb. + Hell. + Cyl. + | 1/2 0/00 Eßb. | " | " | " | " | Alb. Spuren | " | " | " | " | " | " | " | " | " | " | " | " | " | " | " | Alb. 0 Hell. 0 Cyl. + | " | " | " | vereinz. Cyl. | " | " | " | Cyl. 0 | " | " | " | " | " | " | " | " | " | " | "

Flüssigkeitszufuhr: 1300 1200 1200 1000 1100 1100 950 1500 1400 1400 950 1300 950 1400 1900 1700 1600 2100 1900 1900 2100 1700 1600 1600 1600 1300 1400 1400 1400 1600 1700 1700 1500 1500 1500 2000 1700 1700 1700 1850 1900 1800

Bemerkg.:

Coff. natr. benz. 0,8 — " 0,6 — " 0,6 — " 0,4

Pulv. fol. digit. 0,4 — " 0,4 — " 0,4 — " 0,4 — " 0,4 — " 0,3 — " 0,3 — " 0,1 — " 0,1 — " 0,05

→ ausser Bett

Kurven: ——————— = Na Cl-Zufuhr. — · —·· — = Urin-Menge. — — — — = Na Cl-Ausfuhr. .... = Blutdruck.

1 Teilstrich = 2 g. | 250 ccm. | 2 g. | 10 mm Hg.

Kranken machen konnten, bei der anfänglich eine Schrumpfniere vermutet wurde.

10. M., Frida, Ehefrau, 63 Jahre alt.

Pat. litt vor 5 J. viel an Nasenbluten. Seit 2 Monaten fühlt sie sich matt, hin und wieder Herzklopfen und Engigkeit, sonst keine Beschwerden. Sympathikuslähmung auf dem rechten Auge, Ursache unbekannt. (Hies. Augenklinik). In der Ambulanz der hies. Klinik wird an zwei Tagen Eiweiß im Harn gefunden. Starke Blutdruckerhöhung. Deshalb wurde die Diagnose „Schrumpfniere" gestellt. Aufnahme am 13. VI. 1906.

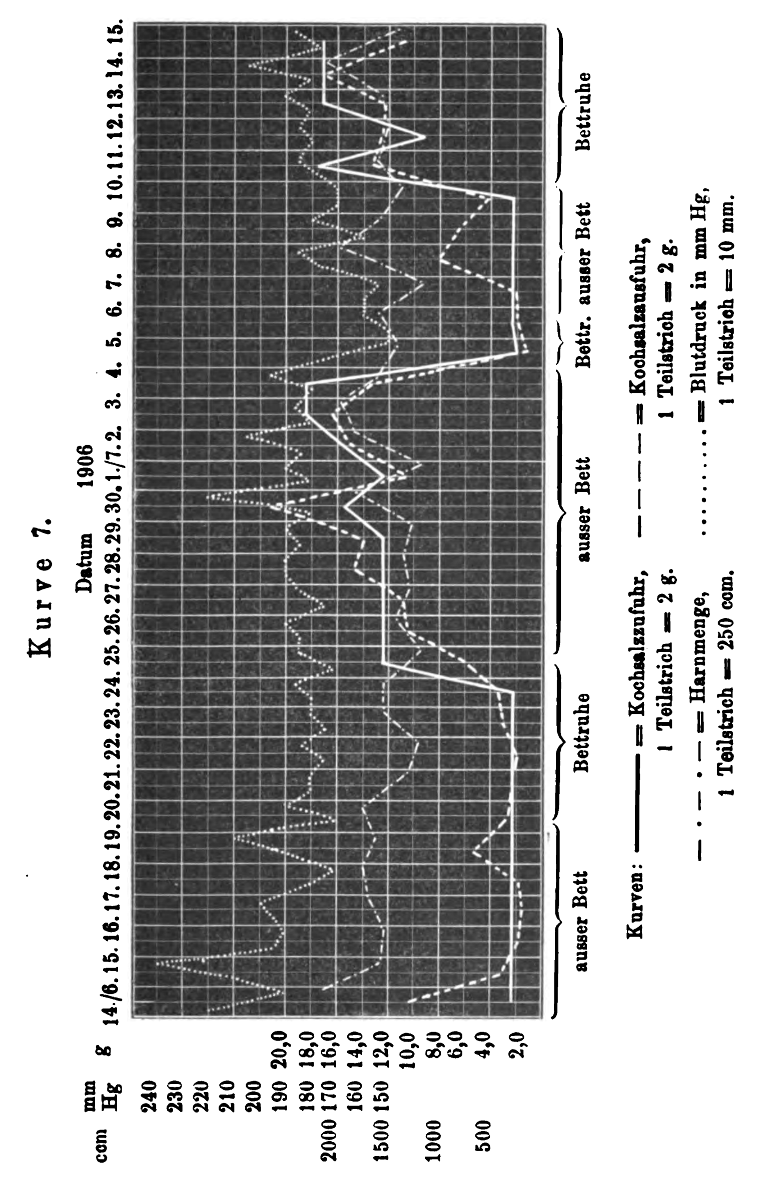
Stat. praes: Pupillen reag. prompt auf L. u. A. Thorax zieml. starr, Atmung o. B. Herzdämpfung stark nach rechts und links verbreitert. Spitzenstoß im 5. I. C. R., 1 Querf. einwärts der Mamm.-Linie links, sehr resistent, hebend. Herztöne: 2. Ton überall accentuiert, besonders an der Spitze, am lautesten 2. A. T., keine Geräusche. Blutdruck 220 mm Hg. Die Artt. brachiales sind als harte Stränge sehr deutlich fühlbar, sonst keine Sklerose der peripheren Gefäße. Puls sehr klein (bei 220 mm Blutdruck!), regelmäßig, nicht beschleunigt. Atmung und Temp. stets normal. Harn von heller Farbe, sauer, spec. Gew. 1008, eiweißfrei. Im Sediment spärliche hyaline Cylinder.

Da es während des ganzen Aufenthalts der Kranken in der Klinik niemals gelang, Eiweiß im Harn nachzuweisen, wurde die Diagnose auf Arteriosklerose mit Beteiligung der Nierengefäße gestellt. Cylinder wurden stets im Urin gefunden.

5. VII. Die Kranke fühlt sich schlecht, klagt über Schmerzen im Leib. Erbrechen von etwa 200 ccm leicht gelblicher, klarer Flüssigkeit. Geringe Cyanose des Gesichts. 2. A. T. stark accentuiert. Spitzenstoß wie früher. Bettruhe. Medikamente wurden während des Aufenthalts in der Klinik nie gereicht. Das weitere ergibt Kurve 7 (siehe S. 157).

Es ist dieses die Kranke, bei der wir wie oben erwähnt, die starken Schwankungen des Blutdrucks beobachteten, der im Verlauf von 32 Tagen zwischen 240 und 150 mm auf- und abstieg, also um 90 mm schwankte. Diese Schwankungen gingen im allgemeinen nicht der Chlorzufuhr parallel. Eine Überlastung des Körpers mit Chloriden war nicht vorhanden, konnte also auch nicht als Grund der Hypertonie angesehen werden. Drei Punkte in der Blutdruckkurve sind indes auffallend. Nachdem der Blutdruck im Anfange der Beobachtung bei salzarmer Nahrung während sechs Tagen stark geschwankt hatte — zwischen 240 und 170 mm —, blieb er während der folgenden 10 Tage zwischen 190 und 170 mm, ohne von den während der zweiten Hälfte dieser Periode gereichten 12,5 g Kochsalz beeinflußt zu werden. Nachdem die Kranke sich an den vorhergehenden Tagen in Chlorgleichgewicht befunden hatte, nahm

sie in der Zeit vom 25. bis 29. VI. 62,5 g NaCl auf und schied mit dem Harn 55,7 g aus, hatte also vielleicht einen unbeträcht-



lichen Teil des Salzes zurückgehalten. Am 30. VI. wurden 15,5 g NaCl gereicht. Abends stieg der Blutdruck auf 220 mm; am 2. VII. betrug der Druck abends 205 mm, am 4. VII. 195 mm. Der ent-

sprechende Druck morgens ging nicht unter 180 mm herunter. Der Mittelwert liegt also in dieser Periode der stärksten Chlorzufuhr am höchsten, wenn auch die einzelnen Schwankungen das Maß der bei derselben Kranken im Beginn der chlorarmen Periode beobachteten nicht überschritten. Am Morgen des 5. VII. betrug dann der Druck 175 mm, eine irgendwie nennbare Chlorretention hatte bisher nicht stattgefunden. Da die Kranke sich unwohl fühlte (siehe Krankengeschichte) wurde das Kochsalz ausgesetzt. Nunmehr sank der Druck am Abend desselben Tages auf den niedrigsten bei der Kranken beobachteten Wert von 150 mm. In der Periode der nun folgenden chlorfreien Tage stieg der Druck vor erneuter Kochsalzdarreichung wieder an. Ob dieses auffallende Verhalten des Drucks mit dem Kochsalz in Zusammenhang zu bringen ist, kann nicht mit Sicherheit entschieden werden.

Bei den übrigen Kranken mit den verschiedenen Formen der Nephritis konnten wir in keinem Falle mit Kochsalzmengen, bei denen Ambard und Beaujard starke, dauernde Blutdrucksteigerungen beobachtet haben, eine mit Sicherheit auf das Kochsalz oder dessen Retention zurückzuführende Blutdrucksteigerung hervorrufen. Allerdings konnten wir unsere Beobachtungen nicht so lange fortsetzen, wie es den französischen Forschern möglich war. Zwar fiel bei sämtlichen Kranken der Blutdruck in den ersten Tagen. Hierbei kommt aber die Bettruhe, die gesamte Veränderung der Lebensweise und vielleicht auch die psychische Beruhigung in Betracht. Als Beispiel dafür sei die Kranke No. 3 angeführt: Der Blutdruck war bei ihr etwa 12 Stunden nach der Aufnahme von 170 auf 145 gesunken, dabei wurden in dieser Zeit nur 3,0 g NaCl ausgeschieden. Später sank der Druck weiter trotz täglicher Zufuhr von 3,0 g NaCl und Retention von 8,0—12,0 g durchschnittlich am Tage und 57,0 g in wenigen Tagen!

Verfolgt man andere Kurven, so bemerkt man, daß gerade bei besonders stark erhöhtem Druck keine Chlorretention vorlag. Es sind das die Fälle, in denen nach Ambards[1]) Einteilung, die er in einer neueren Veröffentlichung gibt, eine „tension absolument irréductible" vorliegt, zu welcher Abteilung Ambard hauptsächlich die vorgeschrittene Schrumpfniere zählt. Ambard nimmt nun an, daß auf diese nicht reduzierbare dauernde Blutdruckerhöhung, die er als stets durch Nierenerkrankung bedingt ansieht, noch weitere Druckerhöhungen sozusagen aufgesetzt werden können, deren Grund außerhalb der Nieren liegt. Der Fortfall dieser letzteren Gründe

1) Sémaine méd., No. 31. 1906. S. 361.

durch die veränderte Lebensweise, wie oben erwähnt, gäbe alsdann hinreichende Erklärung dafür, warum bei unsern Kranken im Anfang der Druck stets sank, entweder bis zum Normalen, oder bis zu dem Punkte, von dem an die Höhe des Drucks allein durch die Nierenerkrankung bedingt war. Vielleicht könnte in manchen Fällen z. B. die Körperbewegung eine auf die permanente aufgesetzte Blutdruckerhöhung bewirken. Wir haben mehrfach auf diesen Punkt geachtet. Bei Gesunden wird der Blutdruck durch Körperarbeit gesteigert. Unsere Kranken verhielten sich insofern unregelmäßig, als nach Körperbewegung bei demselben Kranken der Druck bald stieg, bald sank, z. B. beim Kranken C. (No. 5). Am 14. VII., nachdem der Druck an den vorhergehenden Tagen zwischen 170 und 180 mm geschwankt hatte, steht der Kranke morgens vor der Messung auf: Blutdruck 195 mm; seit 5 Uhr p. m. Bettruhe: Druck 6½ Uhr 180 mm, stets am liegenden Patienten gemessen. Dagegen: 16. VII. morgens bei Bettruhe 185 mm; der Kranke steht tagsüber auf: Druck abends 175 mm. Die Kochsalzzufuhr war an beiden Tagen gleich. Im allgemeinen hatten wir den Eindruck, daß Körperbewegung bei unsern Kranken Blutdruckerhöhung bewirken konnte, sie indes nicht regelmäßig, hin und wieder sogar das Gegenteil hervorrief, und daß das Verhalten der Kranken an verschiedenen Tagen verschieden war. Irgendwelche Regelmäßigkeit haben wir nicht gesehen. Der Fortfall oder das Aufhören von Krisen, z. B. tabischen u. a., die nach Ambard ein Aufwärtsschnellen des schon an und für sich erhöhten Blutdrucks bewirken, kam bei unsern Kranken nicht in Betracht, doch ist wahrscheinlich bei der Kranken Th. (No. 6) etwas derartiges d. h. das Aufhören eines urämischen Anfalles für das teilweise Sinken des Drucks verantwortlich zu machen.

Im übrigen sahen wir bei unsern Kranken noch eine auffallende Konstanz des Kochsalzgehaltes im Harn. Man sehe Kurve II., V. und VI. Strauß[1]) beobachtete ähnliches bei Gesunden und Leuten mit pathologischem Harn. Da nun die Harnmenge durch erhöhten Blutdruck erhöht werden kann, so kann zugleich die Kochsalzausscheidung vermehrt sein. Das ergaben auch einzelne Stichproben, z. B. bei der Kranken M. (No. 10).

Datum	Zeit	Blutdruck	Harnmenge	NaCl		Zeit	Blutdruck	Harnmenge	NaCl	
				‰	Total				‰	Total
30. VI.	7—5 b. Tage	180	400	10,14	4,05	5—7 nachts	220	1400	12,24	17,13
1. VII.	"	180	300	7,06	2,35	"	190	850	9,475	8,05

1) l. c.

An den vorhergehenden Tagen bestand Chlorgleichgewicht, an diesen beiden Tagen wurden je 15,5 g NaCl gereicht, Flüssigkeitszufuhr an beiden Tagen je 1600 ccm.

Ähnlich R., Karl (No. 8).

30. VI. 1906.

Zeit	Blutdruck	Harnmenge	NaCl ‰	NaCl Total
7—8 b. Tage	105 mm	350 ccm	13,687	4,79
8—7 nachts	120 mm	800 ccm	11,3	9,04

Bei höherem Blutdruck wurde mehr Kochsalz ausgeschieden als bei niedrigem. Dementsprechend fand Strauß im Verlauf tachykardischer Anfälle bei niedrigem Blutdruck minimale Kochsalzausscheidung trotz normaler Wasserabgabe.

Überblicken wir nun unsere Ergebnisse, so sehen wir, daß bei sämtlichen Kranken, mit denen entsprechend verfahren wurde (Fälle 2 bis 10) gleich nach der Aufnahme der Kranken bei kochsalzarmer Kost der Blutdruck sank. Wir bemerkten schon oben, daß es unsicher sei, wie weit dieses Sinken auf die Entchlorung des Körpers zurückgeführt werden könne. In zwei Fällen (No. 3 u. 6) erfolgte es sicher unabhängig von ihr. Im Falle 10 konnten wir die Blutdrucksenkung nur mit einiger Wahrscheinlichkeit auf Kochsalzentziehung zurückführen. Umgekehrt konnten wir nur in einem Falle (No. 7) mit Sicherheit eine Blutdrucksteigerung in Zusammenhang bringen mit stärkerer Kochsalzzufuhr, in einem zweiten Falle (No. 10) blieb die Beziehung fraglich. Nun sagt ja Ambard selbst, daß man nicht bei jeder akuten oder subakuten Nephritis durch Chlorzufuhr Hypertonie hervorrufen könne, aber auch bei Chlorretention und zwar von über 50 g in wenigen Tagen sahen wir (Fall 3) den Blutdruck nicht nur nicht steigen, sondern langsam weiter fallen. Fälle, wie sie von den französischen Forschern beobachtet wurden, in denen ein genauer Parallelismus zwischen Chlorgehalt des Körpers und Blutdruck bestand, sahen wir bei unsern 10 Kranken nicht. Wie oben erwähnt, mag zum Teil die Schuld darin liegen, daß wir unsere Beobachtungen nicht stets genügend lange fortsetzen konnten, obwohl ich das bezweifeln möchte.

Es bleiben die Fälle noch besonders zu besprechen, bei denen die Darreichung von Kochsalz zu Lungenödem und — man darf das annehmen — zu extremer Hypertonie führte. Sicher ist hier die Erhöhung des arteriellen Drucks nicht einfach die Folge der Dyspnoë.

Gegen diese Annahme spricht einmal die absolute Höhe der Hypertonie und ferner die Erfahrung, daß das Lungenödem gewöhnlich nicht entfernt mit solchen Steigerungen des arteriellen Drucks einhergeht. Es sind verschiedene Annahmen möglich. Wenn die Kochsalzzufuhr zu einer starken Kontraktion von Gefäßen führt, deren Durchmesser den Blutdruck beherrscht, so könnte das Lungenödem möglicherweise auf einer Insuffizienz des linken Herzens beruhen. Es ist nicht meine Aufgabe, hier die verschiedenen Theorien über die Entstehung des Lungenödems zu besprechen. Bekanntlich besteht gerade über die Bedeutung der Stauung ein Gegensatz in der Auffassung insofern, als im Tierversuch zur Entwicklung eines Stauungsödems in den Lungen fast völlige Insuffizienz des linken Herzens notwendig ist und beim Menschen während des Lungenödems das linke Herz fast nie völlig gelähmt ist. Man muß hier aber bemerken, daß beim kranken Menschen rechtwohl auch schon eine partielle Insuffizienz des linken Herzens genügen könnte, namentlich dann, wenn die Lunge schon längere Zeit unter dem Einfluß einer Stauung stand oder wenn das Kochsalz seinerseits dazu beiträgt, die Lungengefäße besonders leicht durchgängig zu machen.

Oder man kann sich vorstellen, daß ein Einfluß des Kochsalzes auf die Wand der Lungengefäße das maßgebende Moment für die Entstehung des Odems ist. Vielleicht hält die Lunge besonders leicht Kochsalz zurück. Das wäre zu untersuchen. Für die Annahme eines Einflußes des Kochsalzes auf die osmotischen Verhältnisse der Gefäßwand haben wir ohnehin Anhaltspunkte. Dann wäre die Hypertonie eine Folge des Einflusses, den das Kochsalz auf die Arterien ausübte und das Ödem entstände durch die Einwirkung des Kochsalzes auf die Wand der Lungenkapillaren, wobei nicht ausgeschlossen ist, daß das eine Moment das andere verstärkt. —

X.

Aus der mediz. Klinik zu Straßburg i. E. (Dir. Prof. v. Krehl).

Über den Einfluss des Kochsalzes auf die arteriosklerotische Hypertonie.

Von

Dr. R. Bayer,

s. Z. Praktikant an der Klinik, jetzt Assistent am pathol. Institut Zürich.

(Mit 6 Kurven.)

Offenbar hat die Entstehung der Blutdrucksteigerung bei Arteriosklerose nahe Beziehungen zu der bei chronischer Nephritis vorkommenden. Mehr und mehr neigen unsere Anschauungen dazu, eine Erhöhung des normalen Gefäßtonus als ihre Grundlage anzusehen. Es würden dann für die Arteriosklerose nicht die abnormen elastischen Eigenschaften der Gefäße, sondern eine Veränderung der vasomotorischen Einstellung in den Mittelpunkt des Interesses treten — und damit gleichzeitig die Frage, ob dieselben Substanzen, für die man einen Einfluß auf die nephritische Hypertonie diskutierte, etwa auch für die arteriosklerotische Bedeutung haben. Diese Annahme könnte sonderbar erscheinen: denn bei den Erkrankungen der Nieren würde man den Einfluß chemischer Substanzen darauf zurückzuführen geneigt sein, daß sie wegen einer Erkrankung der secernierenden Epithelien zurückgehalten werden. Bei der Arteriosklerose scheint dies Moment zunächst zu fehlen. So einfach liegt die Sache aber nicht. Einmal haben die arteriosklerotischen Prozesse, wie zahlreiche Erfahrungen lehren, durch die Beteiligung der Nierengefäße sehr nahe Beziehungen zu den Vorgängen in der Niere; für die Ausscheidung mancher Substanzen ist es ja noch gar nicht klar gestellt, wie der Zustand der Zirkulation und der Epithelien zu einander stehen. Erweisen doch Vorgänge bei der Stauung eine sehr nahe Beziehung zwischen Epithelfunktion und Zirkulationsgröße, mindestens für die Zellen der Glomeruli.

Zweitens läßt sich aber gar nicht sagen, ob wir das Recht haben, die Nieren für die Diskussion der Hypertonie so ausschließlich in den Vordergrund zu stellen. Es geschieht das, weil bei ihnen der Sinn (man darf auch sagen der Nutzen [1])) einer Durchströmung unter höherem Gefälle ohne weiteres einleuchtet. Damit ist aber nicht gesagt, daß ein solcher für andere Organe nicht auch in Betracht kommen könne. Bei den geringen Kenntnissen, die wir über die Zirkulation in den einzelnen Organen haben, darf diese Vorstellung keinesfalls aprioristisch abgelehnt werden. Wenn nun, wie wir durch Untersuchungen aus Romberg's Institut wissen, die vasomotorische Regulation des Blutzuflusses zu den Organen bei Arteriosklerose sich mangelhaft gestaltet, so würde die Blutversorgung durch ein höheres Gefälle ganz wesentlich verbessert werden können.

Welche chemischen Substanzen die Steigerung des Gefäßtonus auszulösen vermögen ist bis heute noch nicht geklärt. Wohl ist dem Kochsalz von einer Reihe französischer Autoren, besonders von Widal eine große Bedeutung für die nephritische Drucksteigerung beigelegt worden; die einschlägige Litteratur ist in der vorhergehenden Arbeit angeführt. Widal[2]) dehnte seine Versuche auch auf Arteriosklerose aus, doch ohne Erfolg. Er schreibt: „Chez 4 artério-sclerotiques nous n'avons jamais pu provoquer d'oedèmes sous l'influence de l'absorption de chlorure de sodium." Die arteriosklerotische Hypertonie als solche hat er nicht untersucht; sie ist auch späterhin nicht in den Bereich wissenschaftlicher Forschung gezogen worden.

Es verlohnte sich deshalb auf jeden Fall, den Einfluß des Kochsalzes auf dieses Krankheitssymptom bei Arteriosklerose festzustellen. Herr Professor Krehl forderte mich auf, dies zu tun; Herr Dr. Blum hat mich auf das liebenswürdigste in die Methoden eingeführt und mich bei meinen Beobachtungen unterstützt.

Bevor ich die einzelnen Versuche anführe, will ich kurz die Technik skizzieren. Der Blutdruck wurde mit dem Tonometer von Riva-Rocci unter Anwendung der von Recklinghausenschen Armmanschette gemessen. Der Chlorgehalt wurde im 24 stündigen Urin nach der Titrationsmethode von Volhardt bestimmt; da nur eiweiß- und jodidfreie Urine untersucht wurden, konnte ich den Harn ohne vorbehandelnde Methoden benützen. Bei der Feststellung der Kochsalzausscheidung begnügte ich mich mit der Bestimmung der Chlorausscheidung im Urin; nach den Beobachtungen von Javal[3]) besitzt der Chlorgehalt in den Fäces einen konstanten Wert von minimaler Größe und kommt erst bei rofusen Diarrhöen erheblich in Betracht. Es traf dies nur

1) Vgl. Bier, Münch. med. Wochenschr. 1900.

2) Widal, Bulletin de la Soc. médic. des hop. 1900.

3) Javal, Compt. Rens. de la Soc. de Biologie 1903 (4. Juli).

einmal bei einem meiner Patienten zu, bei dem ich leider die Bestimmung nicht ausführen konnte. Doch war das ohne direkten Einfluß auf mein Versuchsresultat, da die Durchfälle nicht in die Periode meiner Salzversuche fielen. Neben dem Kochsalz bestimmte ich den Gesamtstickstoff im Tages-Urin, um durch die Stickstoffzahlen Anhaltspunkte für den Gesamtstoffwechsel und die Zuverlässigkeit des Patienten zu erhalten. Als salzarme Kost verordnete ich eine gemischte Kost, wie sie von Widal empfohlen wurde. Reine Milchdiät wurde nicht angewandt. Da wir bei größeren Salzzulagen Lungenödem beobachtet hatten, so wurde das Kochsalz nur in mittleren Mengen gegeben; ein einziges Mal gab ich 26 gr Kochsalz als Tagesmenge. Die Patienten wurden auf eine genau dosierte Krankenhausernährung eingestellt, und die Salzversuche erst dann gemacht, wenn der Blutdruck eine annähernd gleichmäßige Höhe eingenommen hatte.

Fall I. 65 jährige Frau, seit 20 Jahren hysterische Anfälle, seit mehreren Jahren Kopfschmerzen, Schwindel.

Auszug aus Status: Die somatischen Verhältnisse des Nervensystems und die Lungen zeigen nichts besonderes. Herz: geringe Dilatation nach rechts, überall systolisches Geräusch zu hören, am deutlichsten an der Spitze. Stark accentuierter 2. Aortenton, regelmäßige Herzaktion, mittelvoller, harter und gespannter Puls. Blutdruck 200 mm Hg, Arterienrohr rigid.

Urin frei von Eiweiß und Cylindern.

Diagnose: Hysterie, Arteriosklerose.

Am 13. und 14. März war bei Bettruhe und der verabreichten gewöhnlichen Spitalkost der Blutdruck von der anfänglichen Höhe von 200 mm auf 180 mm gesunken. Am 15. und 16. März 1906 erhielt die Frau eine salzarme Kost, wobei der Blutdruck von 180 mm auf 135 Hg sank. Am 17. und 18. März 1906 erhielt sie Salzzulagen von insgesamt 35 g Kochsalz; davon wurden 28 g retiniert. Die Folge war ein Anstieg des Blutdruckes auf 195 mm Hg. In den nächsten 3 Tagen wurde wieder salzarme Kost gegeben; der Blutdruck fiel langsam ab auf 162 mm Hg a. m. und 170 mm Hg p. m. Eine 3tägige unmittelbar sich anschließende Salzdiät mit einer Gesamtzulage von 30 gr Kochsalz und einer Retention von 27 gr ließ den Blutdruck auf seinen Höchstwert von 205 mm Hg steigen. In den nächsten 4 Tagen wurde wiederum salzarme Kost verordnet; das Tonometer zeigte uns ein Sinken des Blutdruckes bis zu dem Wert 132 mm a. m., 158 mm p. m. an. Der Versuch wurde mit der Darreichung der anfänglichen Spitalkost zum Ausklingen gebracht, wobei sich der Blutdruck allmählich wieder bis zu 165 resp. 178 mm Hg erhob. Überblicken wir die Tabelle, so zeigt sich, daß die Chlorianscheidung sowohl bei gewöhnlicher Kost als bei Salz-

zulagen unter der Norm liegt, Kochsalz demnach retiniert wird. (Siehe Tabelle I und Kurve I S. 166.)

Tabelle I.

Datum	Blutdruck		Diät	Chlorgehalt	Harnmenge	spez. Gewicht	NaCl-Ausscheidung	Chlorretention	Gesamtstickstoffausscheidung
	10 h a. m.	5 h. p. m.							
13. III.	—	180	gewöhnl. Spitalkost	10,9 g	—	—	—	—	—
14. =	180	185	=	10,9 =	780	1013	3,6 g	7,3 =	8,0 g
15. =	180	172	salzarme Kost	2,9 =	1050	1012	3,2 =	-0,3 =	8,5 =
16. =	164	172	=	2,9 =	1000	1012	3,8 =	-0,9 =	9,8 =
17. =	135	150	salzreiche Kost	12,9 =	1000	1015	4,4 =	8,5 =	14,0 =
18. =	185	195	=	22,9 =	1000	1014	2,8 =	20,1 =	14,4 =
19. =	175	185	salzarme Kost	2,9 =	1400	1004	2,9 =	0,0 =	9,9 =
20. =	160	185	=	2,9 =	—	—	—	—	— *)
21. =	162	170	=	3,2 =	1000	1014	1,0 =	2,2 =	11,2 g
22. =	165	165	salzreiche Kost	12,8 =	650	1022	1,5 =	11,3 =	9,8 =
23. =	172	175	=	12,8 =	700	1024	3,1 =	9,7 =	10,3 =
24. =	196	182	=	13,3 =	1120	1020	7,0 =	6,3 =	10,6 =
25. =	205	182	salzarme Kost	3,7 =	1700	1014	5,6 =	8,1 =	12,6 =
26. =	180	172	=	2,5 =	1150	1016	1,7 =	0,8 =	12,8 =
27. =	150	162	=	2,7 =	880	1020	1,1 =	1,6 =	12,9 =
28. =	132	158	=	3,3 =	1600	1018	2,1 =	1,2 =	21,9 =
29. =	165	165	gewöhnl. Spitalkost	11,4 =	950	1020	1,9 =	9,5 =	13,7 =
30. =	165	167	=	7,7 =	1650	1006	5,5 =	2,2 =	13,3 =
31. =	175	178	=	7,7 =	1750	1004	5,9 =	1,8 =	13,5 =

*) Urin wurde aus Versehen weggegossen.

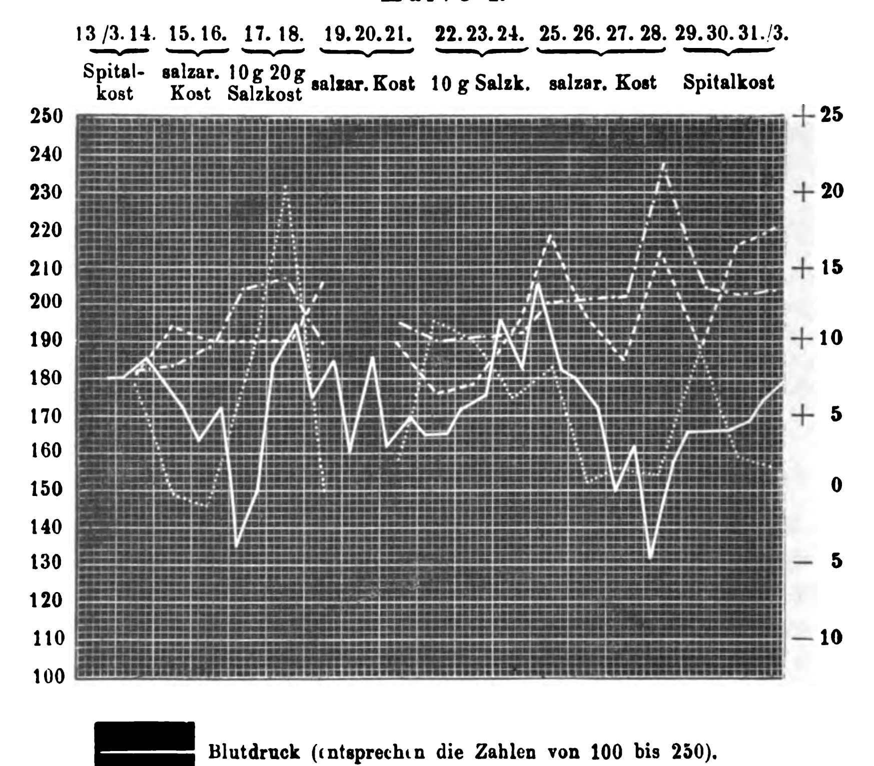
Wenn wir die beiden Perioden der gesteigerten Salzzulage vergleichen, so finden wir, daß der Blutdruck bei einer annähernd gleich großen, aber in kürzerer Zeit verabfolgten Kochsalzmenge einen schnelleren und umfangreicheren Anstieg erfährt. Die absolute Menge des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffes hält sich gleichmäßig um einen Mittelwert herum. Sein Verhalten zu der dargereichten Salzmenge steht im Einklang mit den am Gesunden gemachten Erfahrungen, wenigstens für die Dauer des Salzhungers; wir sehen einen deutlichen Anstieg gegen Ende der jedesmaligen Kochsalzentziehung. Wie wir aus der Tabelle entnehmen können, zeigt die Harnmenge gegenüber der dargereichten Nahrung ein regelmäßiges Verhalten: sie wird beim Übergang von Salzzulage zu Salzkarenz vermehrt, bei dem entgegengesetzten Kostwechsel aber vermindert. Diese Beobachtung würde sich mit den physiologischen Versuchsresultaten von Kaupp[1]) vollkommen decken. Aus der graphischen Darstellung ergibt sich, wie die Blutdruckkurve sich eng an die Art der verabreichten Kost anlehnt; ziemlich parallel mit ihr verläuft die Kurve der Chlorrentention.

1) Kaupp, Archiv f. phys. Heilkunde Bd. XIV.

Fall II. 45 jähriger Hausdiener, vor 10 Jahren Lungenentzündung, vor 6 Jahren Typhus abdominalis. Seit mehreren Wochen Schwindelgefühl, Flimmern vor den Augen, Kopfschmerz, einmal leichter Ohnmachtsanfall.

Status: Mittelkräftiger Mann. Nervensystem, Lunge, normal. Herz nicht dilatiert, Töne leise, rein. Spitzenstoß im 5. Interkostalraum

Kurve I.



Blutdruck (entsprechen die Zahlen von 100 bis 250).
Urinmenge (entsprechen für je 100 cm³ die Zahlen von — 10 bis + 25)
Chlorretention (entsprechen die Zahlen von — 10 bis + 25).
Gesamtstickstoffausfuhr „ „ „ „ „ „ „

innerhalb der Mammillarlinie sichtbar, reguläre Herzaktion. Puls regelmäßig, voll, etwas gespannt. Blutdruck 165 mm Hg. Arterien geschlängelt, fühlen sich derb an und rollen unter dem Finger.

Urin frei von Eiweiß und Zucker. Mageninhalt nach Probefrühstück ohne freie HCl. Während der Untersuchungen zwei Tage lang Durchfall. Gesamtacidität 5.

Diagnose: Arteriosklerose. Achylia gastrica.

Patient erhielt vom 11.—20. März die gewöhnliche Krankenhauskost. Der Blutdruck hatte sich anfänglich auf eine Höhe um 140 mm eingestellt und war bei Beginn des Versuchs auf zirka 120 mm Hg gesunken. Am 21. März wurde mit der Salzentziehung begonnen und der Blutdruck fiel in dieser 3tägigen Periode auf 110 mm. Während einer darauffolgenden Salzzulage von 10 g pro die und 39,5 g in toto, wovon 27,5 g retiniert blieben, stieg der Blutdruck wieder auf 135 mm Hg an. Der Anstieg und Abfall ist hier gering, für sich genommen liegen die Unterschiede noch innerhalb normaler Schwankungen, doch läßt der Parallelismus zwischen Blutdruckschwankungen und Kochsalzdarreichung die Möglichkeit einer gegenseitigen Beziehung auch für diesen Fall zu. (Siehe Tabelle II und Kurve II S. 168.)

Tabelle II.

Datum	Blutdruck 10h. a. m.	Blutdruck 5 h. p. m.	Diät	Chlorgehalt	Harnmenge	spez. Gewicht	NaCl-Ausscheidung	Chlorretention	Gesamtstickstoffausscheidung
11. III	128	132	gewöhnl. Spitalkost	18,0 g	1500	1018	9,0 g	9,0 g	14,2 g
12. =	138	140	=	17,6 =	1000	1013	8,6 =	9,0 =	9,6 =
13. =	145	148	=	14,8 =	730	1018	3,9 =*)	10,9 =*)	7,8 =
14. =	140	145	=	12,3 =	920	1019	4,9 =*)	7,4 =*)	13,2 =
15. =	138	142	=	14,5 =	1500	1012	5,5 =*)	9,0 =*)	10,8 =
16. =	145	145	=	21,0 =	1250	1011	4,4 =	16,6 =	7,8 =
17. =	122	125	=	20,3 =	1380	1009	—	—	7,5 =
18. =	123	125	=	19,3 =	1450	1008	4,0 =	15,3 =	6,9 =
19. =	125	120	=	16,6 =	1425	1006	3,7 =	12,9 =	6,5 =
20. =	128	122	=	9,3 =	1250	1010	3,2 =	6,1 =	8,0 =
21. =	122	115	salzarme Kost	2,7 =	1400	1009	3,3 =	-0,6 =	8,4 =
22. =	117	118	=	3,2 =	1410	1009	4,5 =	-1,3 =	8,3 =
23. =	120	110	=	2,5 =	1360	1011	4,9 =	-2,4 =	8,5 =
24. =	110	125	salzreiche Kost	12,0 =	1500	1010	3,7 =	8,3 =	9,4 =
25. =	132	110	=	14,5 =	1550	1010	3,7 =	10,8 =	9,2 =
26. =	135	135	=	13,0 =	1220	1011	4,5 =	8,5 =	6,8 =
27. =	124	125	gewöhnl. Spitalkost	14,8 =	1550	1012	5,9 =	8,9 =	8,2 =

*) Werte wegen aufgetretenen Durchfalls unsicher.

Fall III. 70 jähriger Pflasterer, hat Malaria, Gonorrhoe, Lues überstanden, Potator. Seit Jahren rheumatische Schmerzen im Kreuz. Vor 3 Jahren wurde bei klinischer Beobachtung chronische Bronchitis, Emphysem, Myocarditis festgestellt.

Status: Ziemlich kräftiger Mann; leichte Cyanose des Gesichts. Keine Ödeme; Lungen: chronische Bronchitis und Emphysem. Herz nach rechts und links mäßig dilatiert, Spitzenstoß im 5. Interkostalraum. Über der Spitze systolisches Geräusch, daneben leises diastolisches, das auch an der Basis hörbar ist. Regelmäßige Herzaktion. Puls voll, etwas gespannt. Blutdruck zwischen 155 und 160 mm Hg. Stark ge-

schlängelte rigide Arterien. Urin eiweiß- und zuckerfrei, keine Cylinder.

Diagnose: Lumbago, chronische Bronchitis, Emphysem, Arteriosklerose.

Bei gewöhnlicher Krankenhausernährung, bei der die Stickstoffausscheidung einen mittleren Wert inne hatte, schwankte der Blutdruck zwischen 155 mm und 198 mm Hg. Nachdem er sich am

Kurve II.

11./3. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27./7.

Spitalkost salzarme Kost 10 g Salzkost Spit.-kost

250 240 230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100

+ 25 + 20 + 15 + 10 + 5 0 — 5 — 10

Durchfälle Durchfälle Durchfälle

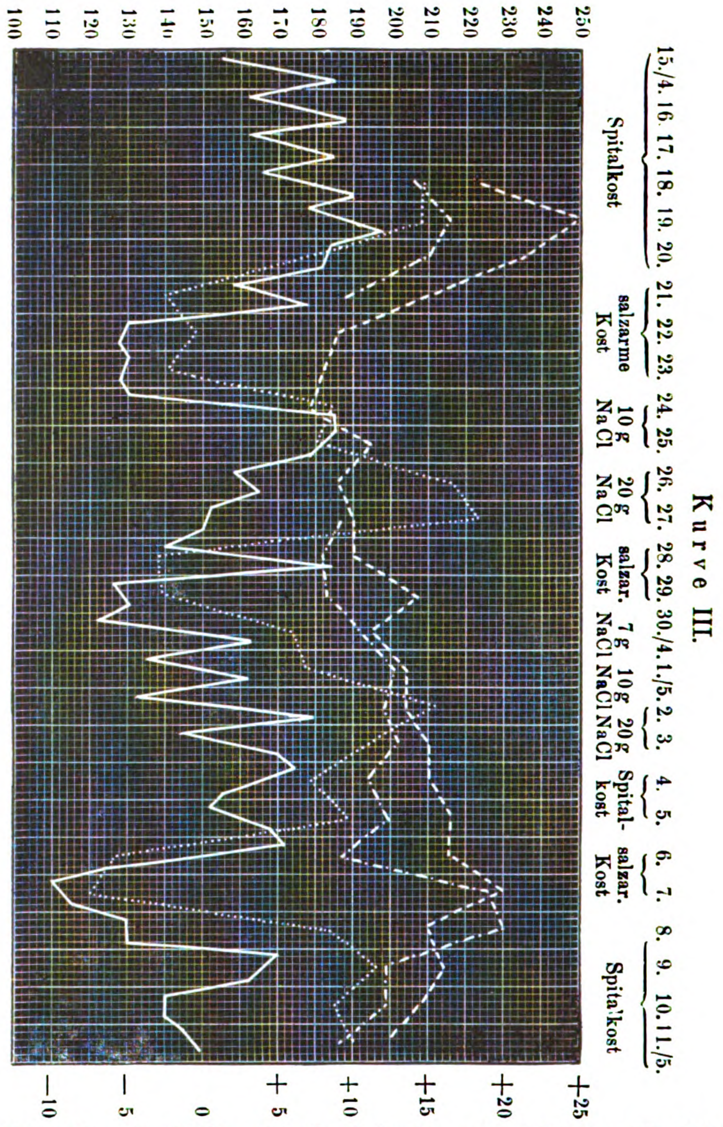
20. April auf zirka 180 mm eingestellt hatte, wurde salzarme Kost verabreicht. Der Blutdruck fiel bis zum 23. April auf 128 mm ab. In den folgenden 4 Tagen ließen ihn Salzzulagen von insgesamt 60 g, von denen 50 g etwa retiniert wurden, anfänglich auf 185 mm steigen, doch sank er gegen Ende dieser Versuchsreihe wieder auf 140 mm Hg. Am 28. und 29. April hatte die Zufuhr salzarmer Nahrung einen anfänglichen plötzlichen Anstieg auf 180 mm und einen ebenso rapiden Abfall

auf 122 mm Hg zur Folge. Eine erneute 4tägige Salzkost von wiederum 60 g in toto bewirkte eine Hypertonie von 175 mm Hg, während etwa 40 g Chloride zurückgehalten wurden. Wegen eintretender Epistaxis und andersartiger Beschwerden (Appetitmangel u. a. m.) mußte am 4. und 5. Mai die gewöhnliche Spitalkost verabreicht werden. Entsprechend dem geringeren Salzgehalt schwankte der Blutdruck auch zwischen 152 und 172 mm. Am 6. und 7. Mai ordneten wir wieder salzarme Diät an; die Wirkung war sehr eklatant; das Tonometer zeigte am 7. Mai uns die Werte 100 mm a. m. und 115 mm p. m. an. Mit Darreichung der üblichen Krankenhausernährung wurde der Versuch zu Ende geführt. Die Tabelle und Kurve III zeigen uns einen letzten Anstieg des Blutdruckes auf 150 mm Hg. (Siehe Kurve III S. 170.)

Tabelle III.

Datum	Blutdruck		Diät	Chlorgehalt	Harnmenge	Spez. Gewicht des Harns	NaCl-Ausscheidung	Chlorretention	Gesamtstickstoffausscheidung
	10h. a. m.	5h. p. m.							
15. IV.	155	185	gewöhnl. Spitalkost	14,8 g	—	—	—	—	—
16. »	162	188	»	14,8 »	—	—	—	—	—
17. »	162	185	»	14,8 »	—	—	—	—	—
18. »	165	190	»	14,8 »	1850	—	0,1 g	14,7 g	14,1 g
19. »	178	198	»	14,8 »	2510	1013	0,2 »	14,6 »	16,3 »
20. »	184	182	»	14,8 »	2120	1013	7,2 »	7,6 »	15,0 »
21. »	158	178	salzarme Kost	0,5 »	1500	1015	2,5 »	—2,0 »	9,5 »
22. »	130	128	»	0,5 »	900	1018	1,2 »	—0,7 »	—
23. »	130	128	»	0,3 »	800	1019	2,8 »	—2,5 »	—
24. »	132	185	salzreiche Kost	10,5 »	740	1021	1,7 »	8,8 »	—
25. »	185	178	»	10,5 »	1120	1015	3,0 »	7,5 »	—
26. »	158	165	»	20,5 »	900	1020	3,9 »	16,6 »	—
27. »	152	150	»	20,5 »	1000	1016	2,3 »	18,2 »	9,3 g
28. »	140	180	salzarme Kost	0,3 »	1000	1016	3,4 »	—3,1 »	8,0 »
29. »	126	130	»	0,5 »	1410	1007	3,4 »	—2,9 »	8,1 »
30. »	122	162	salzreiche Kost	8,6 »	1120	1015	2,7 »	5,9 »	10,7 »
1. V.	135	162	»	10,5 »	1350	1015	3,9 »	6,6 »	12,7 »
2. »	132	180	»	20,5 »	1350	1015	4,9 »	15,6 »	12,2 »
3. »	145	170	»	20,5 »	1500	1017	8,5 »	12,0 »	13,0 »
4. »	175	155	gewöhnl. Spitalkost	14,8 »	1500	1016	7,5 »	7,3 »	11,2 »
5. »	152	168	»	14,8 »	1650	1014	5,3 »	9,5 »	12,4 »
6. »	172	125	salzarme Kost	0,5 »	1640	1010	6,1 »	—5,6 »	9,4 »
7. »	110	115	»	0,5 »	2100	1015	8,1 »	—7,6 »	19,0 »
8. »	130	130	gewöhnl. Spitalkost	14,8 »	1490	1011	6,4 »	8,4 »	19,8 »
9. »	170	162	»	14,8 »	1600	1014	3,4 »	11,4 »	12,4 »
10. »	140	140	»	14,8 »	1450	1014	—	—	12,3 »
11. »	145	150	»	14,8 »	1250	1015	4,7 »	10,1 »	9,1 »

In diesem Falle tritt ein Einfluß der Kochsalzzufuhr oder -entziehung auf den Blutdruck deutlich hervor. Eine Kochsalzretention findet sowohl bei gewöhnlicher als bei salzreicher Kost statt.



Fall IV. 54 jährige Fabrikarbeiterin; seit 8 Wochen Herzklopfen und starkes Angstgefühl.

Status: Gut genährte Frau. Starke Varicen an beiden Unterschenkeln mit leichtem Ödem. Lungenbefund normal. Herz nach rechts und links etwas dilatiert. Der Spitzenstoß ist resistent, im 5. Interkostalraum 1 Finger außerhalb der Mammillarlinie zu fühlen. An der Spitze systolisches, diastolisches Geräusch über der Aorta. 2. Ton überall stark accentuiert, klingend, besonders über der Aorta.

Puls regelmäßig, gleichmäßig, hart. Geschlängelte Arterien, die Arterienwand rigide. Blutdruck 160 mm Hg.

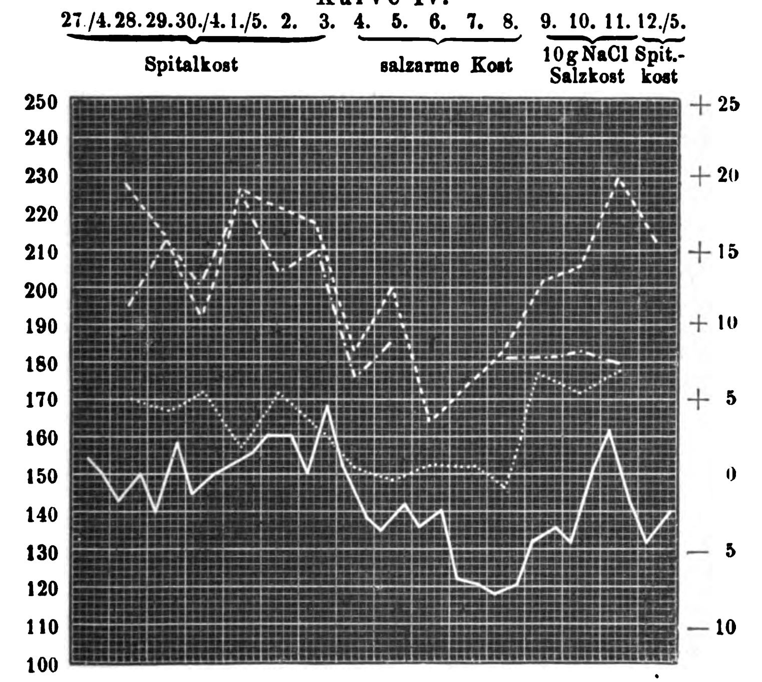
Urin frei von pathologischen Bestandteilen.

Diagnose: Arteriosklerose, Aorteninsufficienz.

Tabelle IV.

Datum	Blutdruck		Diät	Chlorgehalt	Harnmenge	Spez. Gewicht	NaCl-Ausscheidung	Chlorretention	Gesamt-N-Ausscheidung
	10 h. a. m.	5 h. p. m.							
27. IV.	155	150	gewöhnl. Spitalkost	10,9 g	—	—	—	—	—
28. =	142	150	=	10,9 =	1900	1012	5,8 g	5,1 g	12,4 g
29. =	140	160	=	10,9 =	1580	1015	6,4 =	4,5 =	15,5 =
30. =	145	150	=	10,9 =	1050	1017	5,5 =	5,4 =	12,6 =
1. V.	152	155	=	10,9 =	1880	1017	9,2 =	1,7 =	18,6 =
2. =	160	160	=	10,9 =	1790	1011	5,7 =	5,2 =	13,3 =
3. =	150	168	=	10,9 =	1680	1015	7,6 =	3,3 =	14,8 =
4. =	152	138	salzarme Kost	0,8 =	800	1018	0,5 =	0,3 =	6,3 =
5. =	135	142	=	0,8 =	1250	1013	1,2 =	—0,4 =	8,9 =
6. =	136	140	=	0,6 =	350	1015	0,1 =	0,5 =	—
7. =	122	120	=	0,6 =	590	1019	0,0 =	0,6 =	—
8. =	118	120	=	0,8 =	800	1014	1,8 =	—1,0 =	7,8 =
9. =	132	135	salzreiche Kost	10,8 =	1300	1010	4,1 =	6,7 =	7,7 =
10. =	132	152	=	10,8 =	1380	1012	5,3 =	5,5 =	8,1 =
11. =	162	142	=	10,8 =	1980	1005	4,2 =	6,6 =	7,4 =
12. =	130	140	gewöhnl. Spitalkost	10,9 =	1530	1005	—	—	—

Kurve IV.



Bei gewöhnlicher Krankenkost schwankt der Blutdruck zwischen 140 und 168 mm Hg, stellt sich aber mehr oder weniger auf eine Höhe von 160 mm ein. Am 4. Mai 1906, nachdem jede Medication ausgesetzt war, erhielt die Patientin 5 Tage lang eine salzarme Kost. Der Blutdruck fiel gegen Ende der Versuche auf 118 mm a. m. und 120 mm p. m. Unter darauffolgender Zulage von Kochsalz zeigte das Tonometer einen Anstieg auf 162 mm a. m. und 142 p. m. Bei schließlicher Darreichung der gewöhnlichen Kost, die denselben Salzgehalt wie die vorherige Diät enthielt, tritt ein kurzer Abfall auf 130 mm a. m. und 140 p. m. ein, am 18. Mai wurden wieder 160 mm Hg erreicht. Die Chlorausscheidung ist subnormal.

Tabelle V.

Datum	Blutdruck		Diät	Chlorgehalt	Harnmenge	Spez. Gewicht des Harns	NaCl-Ausscheidung	Chlor-retention	Gesamt-N-ausscheidung
	10h. a. m.	5 h. p. m.							
3. V.	150	152	gewöhnl. Spitalkost	14,8 g	—	—	—	—	—
4. „	142	152	„	14,8 „	800	1017	2,9 g	11,9 g	—
5. „	132	120	salzarme Kost	0,9 „	1900	1012	6,7 „	—5,8 „	—
6. „	125	120	„	0,9 „	1400	1022	4,5 „	—3,6 „	—
7. „	130	126	„	—	—	—	—	—	—

Fall V. 54 jähriger Hausierer, leidet an Gicht. Seit einigen Wochen leichte Dyspnoe, Kribbel- und Kältegefühl in den Beinen.

Status: Leichte Schwellung des Grundgelenks der linken Großzehe, keine Tophi, kein Ödem. Lungenbefund normal. Herz nach links sehr wenig dilatiert. Töne rein, 2) Aortenton accentuiert. Blutdruck 138 mm. Puls regelmäßig, etwas gespannt. Arterienrohr geschlängelt, fühlt sich hart an.

Urin frei von Eiweiß und Zucker.

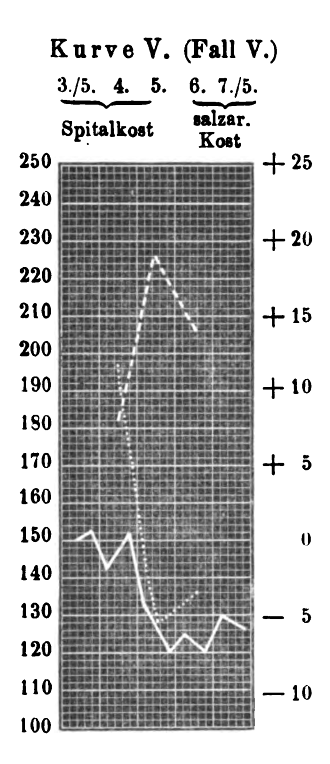
Diagnose: Arthritis urica, geringe Arteriosklerose. (Siehe Kurve V S. 173.)

Unter Zulage von 15 g Kochsalz zu der gewöhnlichen Kost stieg der Blutdruck bis auf 150 mm an; bei Darreichung von salzfreier Nahrung fiel der Druck auf 120 mm und hielt sich dann während dieser Periode zwischen 120 und 130 mm. Ein sich unmittelbar anschließender Versuch mit Salzzulage konnte leider nicht ausgeführt werden. Immerhin zeigt der Fall, daß auch bei einem Blutdruck, der sich an der oberen Grenze der Norm hält, Salzzufuhr und -entziehung einen deutlichen Einfluß auszuüben vermögen.

Zwei weitere Fälle, an denen die gleichen Untersuchungen angestellt wurden und eine ähnliche, wenn auch geringere Wirkung des Kochsalzes

auf den Blutdruck zeigen, lasse ich unberücksichtigt. Bei dem einen zeigte die Sektion das Bestehen einer arteriosklerotischen Nephritis, bei dem zweiten traten später im Harn, Eiweiß und Zylinder auf.

Kurve V. (Fall V.)



Im Hinblick auf diese Fälle drängt sich naturgemäß die Frage auf, ob es sich nicht bei den übrigen Kranken, die wir als Arteriosclerotiker angesehen haben, um Nephritiker gehandelt hat, bei denen nur während der Beobachtungszeit Eiweiß und Zylinder im Urin nicht auftraten. Die Insuffizienz der Nierensekretion würde dann die in unseren Fällen deutlich vorhandene Chlorretention erklären.

Diese Frage, inwiefern die Chlorretention primär von einem renalen Faktor beherrscht wird, der sekundär die vasomotorische Störung mit Steigerung des Blutdruckes hervorruft, tritt uns nicht allein bei der Arteriosklerose, sondern auch bei allen anderen mit Blutdrucksteigerung und Chlorretention verbundenen Störungen entgegen. Für die Hypertonie bei Bleikolik, Eklampsie, Epilepsie, [1]) die

---

1) Vgl. Laubry, Etude et interprétation de quelques phénomènes critique morbides. Thèse, Paris 1903. Ferner Ambards, Sem. médicale 1906 S. 361.

ebenfalls mit Chlorretention einhergehen, kann man die gleichen Erörterungen anstellen. Beide Gesichtspunkte lassen sich verteidigen und vermutlich spielen beide eine Rolle. Die Annahme einer primären vasomotorischen Störung erscheint für die Eklampsie, vor allem für die Bleikolik und Epilepsie gerechtfertigt. Die durch diese hervorgerufene sicher erwiesene Störung der Nierensekretion kann dann ihrerseits durch Retention von harnfähigen Stoffen, wie Kochsalz, auf das vasomotorische System zurückwirken. Die gleiche Vorstellung kann man auch für die Hypertension und die Chlorretention bei Arteriosklerose haben, allerdings mit der Einschränkung, daß bei der Arteriosklerose anatomische Veränderungen auch ohne im Leben nachweisbare Zeichen einer Nephritis sehr häufig sind. Unter diesen Umständen wird allein die sorgfältige Beobachtung am Krankenbett verbunden mit der anatomischen Untersuchung einer genügenden Zahl von Fällen eine Aufklärung bringen. Allerdings werden die Verhältnisse dadurch kompliziert, daß durch das Fortschreiten der sklerotischen Prozesse der anatomische Befund eine Nephritis ergeben kann, die vielleicht in Wirklichkeit zur Zeit der Untersuchung noch nicht bestanden hat.

Ein Einfluß der Zirkulationsstörungen auf die Kochsalzausscheidung und die dadurch bedingte Blutdrucksteigerung ist auch in manchen Fällen von Herzerkrankung vorhanden. Vaquez hat zuerst diese Verhältnisse untersucht, indem er von der Frage ausging, welche Umstände bei Herzkranken, bei Fernbleiben bekannter Schädigungen, das Auftreten der Insufficienz herbeiführen können.[1]) In gewissen Fällen glaubte er einen deutlichen Einfluß des Kochsalzes für die Entstehung der Asystolie erkennen zu können. Einen Fall von Myocarditis, bei dem Oedem und Blutdruck mit dem Kochsalzstoffwechsel parallel gingen, haben auch wir beobachtet.

Fall VI. 34 jähriger Schlosser; vor 16 Jahren Malaria, kam wegen einer rechtsseitigen Unterlappenpneumonie in Behandlung der Klinik. Am Herzen außer dumpfen Tönen nichts besonderes. Blutdruck 115 mm Hg. Arterien etwas geschlängelt. Im Urin Spuren Eiweiß. 7 Tage nach der Krise steht Pat. auf.

Während der Bettruhe Gewichtszunahme vom Tage nach der Krise, in 7 Tagen um 3,5 kg. Ödem nicht nachweisbar. Patient steht darauf 2 Tage auf, worauf deutliches Ödem beider Beine auftritt. Gleichzeitig Gewichtszunahme um 4,5 kg, in 6 Tagen auf 64,5 kg. Blutdruck be-

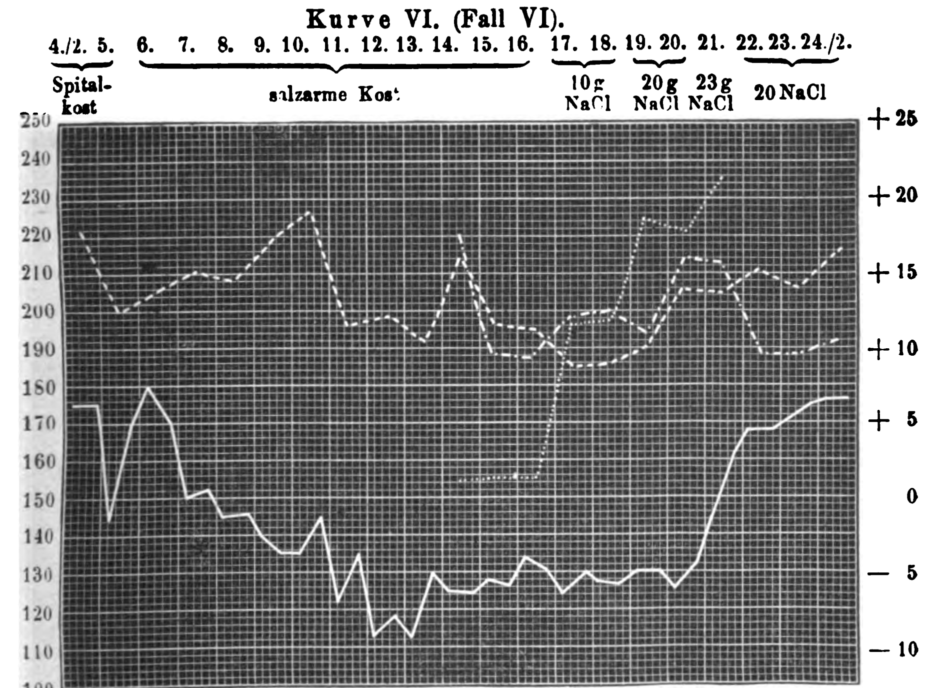
---

1) Vaquez, Bulletin de la Soc. médicale des Hôpit. 1905. Digne: La cure de déchlormation chez les cardiaques. Thèse Paris 1905.

Tabelle VI.

Datum	Blutdruck 10 h. a.m.	Blutdruck 5 h. p.m.	Diät	Chlorgehalt	Harnmenge	Spez. Gewicht des Urins	NaCl-Ausscheidung	Chlor-retention	Gesamtstickstoffausfuhr
4. II.	175	175	gewöhnl. Spitalkost	—	1800	1020	—	—	—
5. =	145	170	=	—	1250	1020	—	—	—
6. =	180	170	salzarme Kost	3,3 g	1400	1021	—	—	—
7. =	150	152	=	3,3 =	1500	1017	—	—	—
8. =	145	145	=	3,3 =	1450	1017	—	—	—
9. =	140	135	=	3,3 =	1700	1015	—	—	—
10. =	135	145	=	3,3 =	1910	1017	—	—	—
11. =	122	135	=	3,3 =	1150	1015	—	—	—
12. =	115	118	=	3,3 =	1200	1022	—	—	—
13. =	115	130	=	3,3 =	1050	1022	—	—	—
14. =	125	125	=	3,3 =	1600	1025	2,3 g	1,0 g	17,9 g
15. =	128	126	=	3,0 =	1150	1020	1,8 =	1,2 =	9,6 =
16. =	135	130	=	3,0 =	1140	1019	1,8 =	1,2 =	9,5 =
17. =	125	130	Salzkost	13,0 =	880	1023	1,4 =	11,6 =	12,3 =
18. =	127	127	=	13,0 =	900	1027	1,3 =	11,7 =	12,5 =
19. =	130	130	=	23,0 =	1000	1023	1,5 =	21,5 =	10,7 =
20. =	125	132	=	23,0 =	1400	1023	2,2 =	20,8 =	15,9 =
21. =	145	162	=	26,0 =	1390	1023	1,7 =	24,3 =	15,6 =
22. =	168	168	=	23,0 =	1500	1023	—	—	9,6 =
23. =	170	175	=	23,0 =	1400	1024	—	—	9,6 =
24. =	176	176	=	23,0 =	1580	1025	—	—	10,5 =

Kurve VI. (Fall VI).



trägt 175 mm. Am Herzen außer Accentuation des 2. Aortentons und dumpfen Tönen an der Spitze nichts nachweisbar. Aktion regelmäßig, stark verlangsamt, 36 Schläge in der Minute. Im Urin nach der Krise nie Eiweiß oder Cylinder. Bei Bettruhe und gemischter Kost hält sich der Blutdruck zwischen 170 und 185 mm, die Ödeme nehmen bei der Bettruhe stark ab, so daß Pat. bei Beginn der Versuche nur noch 58 kg wiegt. Am 6. II. erhält Pat. salzarme Kost, worauf allmählich der Blutdruck sinkt. (Vgl. Tab. und Kurve VI). Unter Darreichung von Kochsalz steigt der Blutdruck allmählich wieder, erreicht die ursprüngliche Höhe, gleichzeitig erfolgt eine Gewichtszunahme um 3 kg, doch ist Ödem nicht festzustellen. Eine sich daran anschließende Periode mit salzfreier Kost konnte ich nicht mehr ausführen. Später sah ich den Patienten wieder, Blutdruck war zur Norm bei gewöhnlicher Kost zurückgekehrt, Zeichen einer Nephritis waren nicht vorhanden.

Nach den Symptomen und dem Verlauf der Erkrankung handelt es sich um eine postpneumonische Myocarditis. Bettruhe genügte schon, um die Oedeme beinahe zum Verschwinden zu bringen. Der Einfluß des Kochsalzes auf den Blutdruck tritt klar hervor; in der zweiten Versuchsreihe mit Salzdarreichung ist auch der Einfluß des Kochsalzes auf die Wasserretention, die einen Teil der Gewichtszunahme sicher ausmacht, deutlich zu erkennen.

Es ergibt sich aus den vorliegenden Tatsachen, daß Kochsalz bei Arteriosklerotikern und manchen Formen von Myocarditis eine Blutdrucksteigerung hervorrufen kann. Auf welchem Wege die Hypertonien, die mit einer Chlorretention einhergeht, zu Stande kommt, läßt sich jedoch auf Grund unsrer jetzigen Kenntnisse noch nicht sagen.

XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Ein Apparat zu Infusionsversuchen.

Von

Johannes Bock.

(Mit 4 Figuren.)

Bei Infusionsversuchen besteht das übliche Verfahren wohl darin, daß man die einzuspritzende Flüssigkeit aus einer Bürette in eine Vene des Versuchstieres einfließen läßt und die Ausflußgeschwindigkeit mittels einer Klemmschraube reguliert. Dieses Verfahren gewährt in mehreren Beziehungen keine Befriedigung. Bei langsamer Injektion, z. B. ½—1 ccm pro Minute, wird die Dosierung leicht sehr ungenau, und bei schneller Infusion entleert sich die Bürette geschwind, und muß sie wieder gefüllt werden, so daß die Infusion keine kontinuierliche wird. Endlich hat dieses Verfahren den Übelstand, daß die Geschwindigkeit fortwährend von einem Assistenten reguliert werden muß, was namentlich bei stundenlangen Infusionsversuchen gewisse Schwierigkeiten darbietet. Um diese Übelstände zu vermeiden, habe ich einen Injektionsapparat konstruiert, den ich im Folgenden beschreiben werde. Der Apparat läßt sich auf Injektion einer willkürlichen — größeren oder kleineren — Flüssigkeitsmenge pro Minute einstellen und kann nach seiner Einstellung stundenlang arbeiten, ohne irgendwelcher Aufsicht zu bedürfen.

Der Apparat besteht aus einer Doppelspritze, die durch den elektrischen Motor M getrieben wird. Dieser wird von dem Stadtstrom mit Strom beschickt (die Klemmschrauben k und k). Der Motor ist ein Shuntmotor. Von den Klemmschrauben führt eine Leitung zu den Magneten des Motors, eine andere durch die Kohlebürsten zum Anker. Der Strom durch die Magneten MS bleibt während des Versuches unverändert. Dagegen ist der Ankerstrom AS dergestalt durch die Wippe W geführt, daß der Strom durch

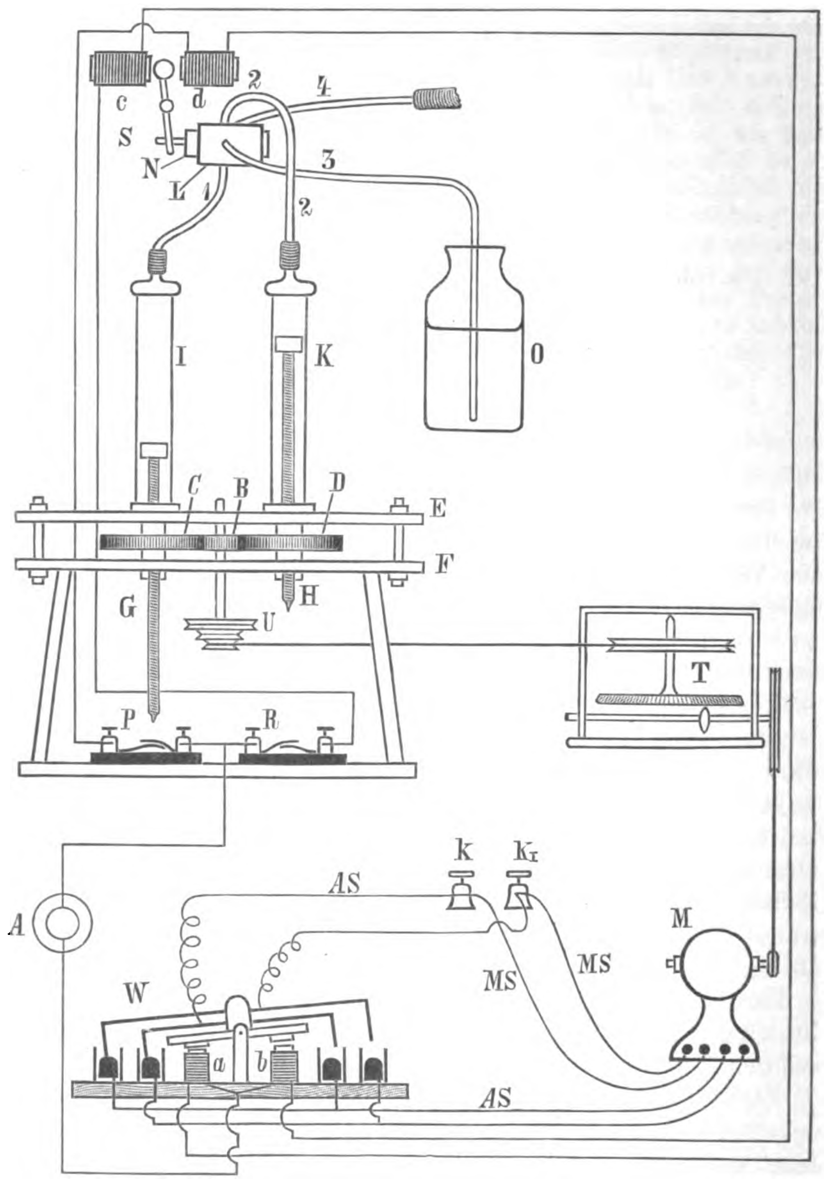


Fig. I.

den Anker beim Umlegen der Wippe die Richtung verändert. Da beim Umlegen der Wippe der Magnetstrom unverändert bleibt, der Ankerstrom dagegen seine Richtung wechselt, wird der Motor wegen

dieses Umlegens die Umlaufsrichtung ändern. Das Umlegen der Wippe erfolgt mittels der Magnete a und b, wie unten beschrieben wird. Die Geschwindigkeit des Motors wird mittels eines in der Abbildung nicht sichtbaren Zentrifugalregulators konstant gehalten. Der Motor ist mit einem Schneckenrad versehen, das dessen Geschwindigkeit auf 1/30 herabsetzt.

Von dem Motor geht eine Schnur zur verschiebbaren Friktionstransmission T (No. 17 in Petzolds Katalog), und von dieser wieder eine Schnur zur mehrstufigen Schnurscheibe U. An der Achse der letzteren ist das Zahnrad B′ angebracht, das wiederum in die Zahnräder C und D eingreift. Jedes der beiden Zahnräder trägt in der Mitte eine Schraubenmutter. Die in C befestigte Schraubenmutter ist rechts-, die in D befestigte ist linksgängig. Die Zahnräder sind zwischen den Eisenplatten E und F angebracht. In den genannten Schraubenmuttern können sich zwei Kolbenstangen G und H bewegen, die nach oben in die Spritzen I und K führen und an ihrem

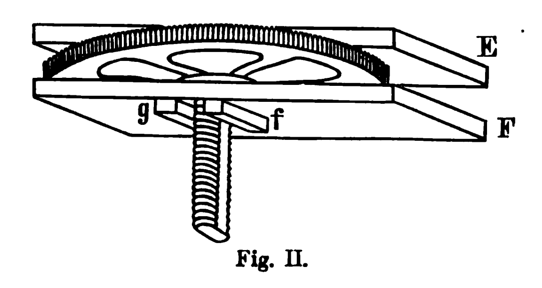


Fig. II.

oberen Ende Spritzenkolben tragen. In die Kolbenstangen sind Gewinde eingeschnitten, die in die Schraubenmuttern der Zahnräder C und D passen (das Gewinde an G ist also rechtsgängig, das an H linksgängig); außerdem sind aber an den Kolbenstangen zwei parallele Flächen abgehobelt. Gegen diese ruhen die Metallklötze f und g (siehe Fig. II), welche verhindern, daß die Kolbenstangen sich drehen. Wenn die Zahnräder C und D und die in ihnen befestigten Schraubenmuttern sich drehen, werden daher die Kolbenstangen G und H gezwungen, sich auf- oder abwärts zu bewegen. Da das Schraubengewinde an G rechtsgängig, an H linksgängig ist, so wird, wenn das Zahnrad B, folglich auch C und D gedreht werden, der Kolben in I sich aufwärts, der Kolben in K sich abwärts bewegen, oder umgekehrt. Die Spitzen der Spritzen sind durch Kautschukschläuche mit den Röhren 1 und 2 verbunden, welche von dem Stromwender S ausgehen. Ferner gehen von letz-

terem die Röhren 3 und 4 aus, unter denen 3 mit einer Flasche, O, in Verbindung steht, welche die Injektionsflüssigkeit enthält, während 4 mittels eines Kautschukschlauches mit der Injektionskanüle verbunden ist. Der Stromwender besteht aus einem Hohlzylinder L und einem genau in denselben passenden Zylinder N. L ist festsitzend, während N sich in L verschieben läßt. Die Bewegung des L wird mittels des in der Figur gezeigten Hebels und der Magnete c und d bewerkstelligt. In N sind in zwei parallelen Planen Kanäle ausgebohrt, und zwar in jedem Plane zwei Kanäle. Wird der Anker des Hebels vom Magnet c angezogen, so wird, wie in Figur III gezeigt, durch das Kanalsystem des einen Planes das Rohr 1 mit 3 und das Rohr 2 mit 4 in Verbindung gesetzt. Wird der Anker vom Magnet d angezogen, so wird, wie in Figur IV gezeigt, das Rohr 1 mit 4 und das Rohr 2 mit 3 in Verbindung gesetzt.

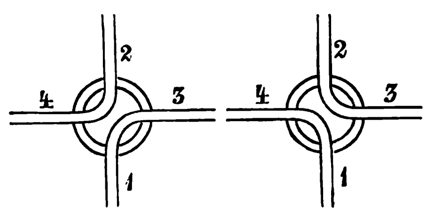


Fig. III u. IV.

Unterhalb der Kolbenstangen sind die Kontaktfedern P und R angebracht. Ist die Kolbenstange G hinlänglich weit nach unten gelangt, so wird sie den Kontakt P schließen. Der Strom aus der Batterie A wird dann durch die Magnete d (im Stromwender) und b (in der Wippe) fließen. Bei Schließung des Kontaktes R fließt der Strom durch die Magnete c und a.

Wir denken uns nun, daß die Spritzen und die Leitungsröhren mit der Injektionsflüssigkeit gefüllt sind, und daß der Zylinder N des Stromwenders die der Figur III entsprechende Stellung einnimmt, wie auch, daß der Motor M eine solche Umlaufsrichtung hat, daß die Kolbenstange G sich abwärts bewegt. Der Kolben der Spritze I wird sich mithin abwärts bewegen, und aus der Flasche O wird durch 3 und 1 Flüssigkeit in I eingesaugt. Der Kolben in K wird sich aufwärts bewegen, so daß aus K Flüssigkeit durch 2 und 4 in die Injektionskanäle hinausgetrieben wird. Hat die Kolbenstange G sich bis zu einem bestimmten Punkte abwärts bewegt, so wird der Kontakt P geschlossen, und der Strom aus der Batterie A geht dann durch d und b. Der Magnet d zieht den Anker an, und

der Zylinder N verändert seine Stellung, so daß die in der Figur IV gezeigte Kombination der Verbindungskanäle eintritt. Gleichzeitig bewirkt der Magnet b ein Umlegen der Wippe, der Strom im Anker des Motors verändert seine Richtung, und der Motor wechselt seine Umlaufsrichtung. Die Folge hiervon wird, daß die Kolbenstange G sich jetzt aufwärts, die Kolbenstange H aber abwärts bewegt. Da aber die in der Figur IV gezeigte Stellung der Verbindungskanäle eingetreten ist, entleert jetzt die Spritze I ihren Inhalt durch die Leitung 4 (in die Injektionskanüle), wogegen in die Spritze K aus der Flasche O Flüssigkeit eingesaugt wird. Ist die Kolbenstange H so tief hinab gelangt, daß sich der Kontakt R schließt, so verändert der Motor M wieder seine Umlaufsrichtung, und es tritt die in der Figur III gezeigte Stellung der Verbindungskanäle ein. Mit Hilfe des Apparates wird man also, wenn man nur dafür Sorge trägt, daß die Flasche O hinlängliche Injektionsflüssigkeit enthält, während beliebig langer Zeit ohne Unterbrechung mit konstanter Geschwindigkeit Infusionsflüssigkeit in die Venen des Versuchstieres injizieren können.

Das Volumen der Spritzen ist so abgemessen, daß während der Bewegung des Kolbens vom höchsten bis zum niedrigsten Stande genau 30 ccm entleert werden. Die eine der Kolbenstangen trägt an einer der planen Flächen eine Einteilung, so daß die Stellung des Kolbens sich zu jeder Zeit ablesen läßt.

Der Apparat funktioniert mit großer Genauigkeit und kann stundenlang arbeiten, ohne irgendwelcher Aufsicht zu bedürfen. Die Injektionsgeschwindigkeit läßt sich innerhalb weiter Grenzen mittels der Transmission T und der Stufenscheibe R einstellen. Bei den Dimensionen, die mein Apparat besaß, konnte ich auf jede Geschwindigkeit zwischen 0.2 und 10 ccm pro Minute einstellen. Um die infundierte Flüssigkeitsmenge zu messen, braucht man nur an der eingeteilten Kolbenstange die anfängliche und die schließliche Stellung der Kolben abzulesen und die Anzahl der Umlegungen der Wippe (oder des Stromwenders) zu notieren oder diese auf einen langsam rotierenden Zylinder aufschreiben zu lassen.

Von der Röhre 4 führte zur Injektionskanüle ein ziemlich langer Kautschukschlauch, der von einem anderen, sehr weiten Kautschukschlauche umgeben war. Durch letzteren zirkulierte mittels einer mit Ventilen versehenen Pumpe (die durch einen Elektromotor getrieben wurde) ein Wasserstrom von Temp. 40 °, so daß die Injektionsflüssigkeit bei ihrem Eintreten in das Tier bis auf Körpertemperatur erwärmt war.

Ich habe mit diesem Apparate eine große Reihe von Infusionsversuchen teils an Kaninchen, teils an Schafen angestellt (siehe die folgende Abhandlung). Die Dauer der Injektion betrug gewöhnlich 2 Stunden, mitunter noch mehr. Der Apparat arbeitete völlg zuverlässig, und es wurde als eine große Erleichterung gefühlt, das die Injektion während des Verlaufes des Versuches durchaus keiner Aufsicht bedurfte.

XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Untersuchungen über die Nierenfunktion.

I. Über die Ausscheidung der Alkalimetalle nach Injektion von Kaliumsalzen.

Von

Johannes Bock.

(Mit 4 Kurven.)

In seiner berühmten Darstellung der Harnabsonderung in Hermanns Handbuch der Physiologie kam Heidenhain bekanntlich zu dem Resultate, daß wie in allen übrigen Drüsen so auch in der Niere die Absonderung auf einer aktiven Tätigkeit besonderer Sekretionszellen beruhe. Zu dieser Anschauung wurde er wesentlich durch drei Tatsachen veranlaßt, 1. durch den Umstand, daß die Harnmenge nicht ausnahmlos bei gesteigertem Blutdruck zunimmt, namentlich nicht bei venöser Stauung, 2. durch die von Heidenhain nachgewiesene Ausscheidung gewisser Farbstoffe in den Zellen der Tubuli contorti, 3. durch die Konsequenz, zu der die Filtrationstheorie führt, daß in den Nieren behufs Entfernung des tatsächlichen täglichen Harnstoffquantums aus dem Blute Flüssigkeitsmengen (beim Menschen etwa 70 kg) filtriert und wieder resorbiert werden müßten, welche jede denkbare Grenze weit überschreiten. Der ersten dieser Tatsachen wird jetzt wohl keine wesentliche Beweiskraft mehr zugeschrieben. Die zweite ist stark angefochten worden, wird jetzt aber wohl von den meisten Forschern als bewiesen betrachtet, während man zugleich doch geltend macht, es lasse sich aus diesem Umstande kein Schluß mit Bezug auf den Ort der Absonderung der normalen Harnbestandteile ziehen. Die dritte ist nur selten einer eingehenden Behandlung unterworfen worden, und sie wird zum wesentlichen Teil ihre Bedeutung verlieren, wenn man — wie

Metzner[1]) in seiner Abhandlung über die Harnabsonderung in Nagels Handbuch — nicht ungeneigt ist, dem Gedanken beizustimmen, daß der Harnstoff teilweise mittels einer echten Sekretion in den Harnkanälchen ausgeschieden werde — in der genannten Abhandlung wird diese Möglichkeit sogar als „sehr wahrscheinlich" bezeichnet.

Während der letzten Jahre hat sich bekanntlich die Ludwigsche Filtrationstheorie in etwas modifizierter Gestalt wieder geltend gemacht. Obschon Heidenhains Sekretionstheorie durch mehrere Arbeiten gestützt wurde, z. B. von Filehne und Ascher und deren Schülern, hat die neue Filtrationstheorie, die sich namentlich auf Arbeiten von Starling, Cushny und Loewi gründet, in hohem Maße Boden gewonnen, z. B. ist sie von Metzner in der genannten Darstellung der Harnabsonderung in Nagels Handbuch adoptiert worden. Diese modifizierte Ludwigsche Theorie nimmt an, es finde eine Filtration von Plasma minus Eiweiß aus den Glomeruli statt, und dieses Glomerulusfiltrat werde auf seinem Wege durch die Harnkanälchen mittels Resorption des Wassers konzentriert; man denkt sich, daß letztere auf einer aktiven Tätigkeit des Epitheliums der Harnkanälchen beruhe und mit einer auswählenden Rückresorption gelöster Bestandteile vereint sei, wobei zum Teil das Bedürfnis des Organismus entscheide; daraus ergebe sich aber, daß beide Funktionen bis zu einem gewissen Grade unabhängig voneinander verlaufen könnten (nach Metzner, l. c. S. 291—292).

Auf eine nähere Analyse der wohlbekannten Arbeiten, welche die Grundlage der neuen Filtrationstheorie bilden, werde ich hier verzichten; ich will nur etwas genauer untersuchen, welche Anschauungen die betreffenden Autoren sich von der Größe der aktiven Rückresorption bei schwankenden Harnmengen bilden.

Starling[2]) äußert sich folgendermaßen: Ist die glomeruläre Funktion eine reine Filtration, so müßten wir erwarten, daß, je schneller der Prozeß vorginge, um so genauer würde der in die Ureteren herausgetriebene Harn dem Blutplasma an Zusammensetzung, Reaktion und osmotischem Druck ähnlich sein, da das durch die Tubuli schnell hindurchgetriebene Glomerulus-Filtrat nur sehr wenig Zeit bekommen würde, um irgendwelche Veränderungen, die sich in seiner Konzentration äußern würden, zu erleiden. — Aus dieser Äußerung geht hervor, daß Starling annehmen muß, diejenige Menge Wassers und fester Stoffe, die während

1) Handbuch der Physiologie des Menschen, herausgegeb. von W. Nagel. Bd. II, 1906. Siehe z. B. S. 242, 275 u. 292.

2) Journal of physiology. Bd. 24 S. 322. 1899.



einer Zeiteinheit der Normalperiode in den Harnkanälchen resorbiert werde, nehme während der Diurese jedenfalls nicht wesentlich zu und verändere sich namentlich nicht in wesentlich verschiedener Weise hinsichtlich der verschiedenen rückresorbierten Stoffe. Nimmt man nämlich an, daß dies geschehen könnte, so ließe der genannte Satz sich gar nicht aufstellen. Der Satz in der Formulierung, die Starling ihm gab, wurde schon von Loewi bestritten.

Cushny[1]) tritt der Ansicht Starlings bei, was die Zusammensetzung des Harns bei gesteigerter Diurese betrifft. Er meint, es gebe eine unbekannte Kraft, die eine Strömung aus dem Lumen der Harnkanälchen ins Blut zurück verursache. Welche Stoffe von dieser Kraft beeinflußt würden, sei durch deren Fähigkeit, in die Zellen zu diffundieren, bestimmt. „During diures less absorption taking place in the tubules, the urine ressembles the glomerular fluid more closely than usual, but even here absorption probably occurs" (S. 439). Es geht aus dieser Äußerung nicht ganz deutlich hervor, ob Cushny unter verringerter Resorption versteht, daß die während einer Zeiteinheit, oder daß die im Verhältnis zur abfiltrierten Flüssigkeitsmenge stattfindende Resorption verringert sei. Aus der Bemerkung, daß auch während der Diurese wahrscheinlich eine Absorption stattfinde, scheint hervorzugehen, daß Cushny sich denken kann, es finde während der Diurese keine Rückresorption statt, und daß er mithin wohl kaum annehmen kann, die während einer Zeiteinheit rückresorbierte Menge könnte erheblich zunehmen.

In Cushnys Versuchen überstieg der prozentige Chlorgehalt des Harns nie den im Serum gefundenen entsprechenden Wert, kam dieser Größe aber gelegentlich sehr nahe. Zu beachten ist, daß alle Versuchstiere Cushnys in den Normalversuchen Harn von sehr geringem prozentigen Chlorgehalt ausschieden. Zur Hervorrufung der Diurese benutzte Cushny wie auch Starling intravenöse Injektion stark hypertonischer Lösungen, die sicherlich starke Hydrämie erzeugt haben.

In einer späteren Abhandlung[2]) teilt Cushny eine Reihe Untersuchungen mit über die Zusammensetzung des Harns aus den beiden Nieren, wenn das Abfließen aus dem einen Ureter unter einem Drucke von 20—30 mm Hg geschah. Untersucht wurde teils der Harn während der Normalperiode, teils der Harn bei Salzdiurese. Bei den meisten dieser Versuche wurden Mischungen gleicher Volumina hypertonischer äquimolekulärer Lösungen von $NaCl$ und Na_2SO_4 eingespritzt. Cushny fand stets, daß der Stauungsharn bedeutend weniger Wasser und Cl enthielt, als der andere; die SO_4-Menge hatte dagegen nur verhältnismäßig wenig abgenommen. Diese Versuche werden gewöhnlich als eine kräftige Stütze der Filtrationstheorie betrachtet.

Loewi[3]) behauptet, wenn die Filtrationstheorie richtig sei, müsse die Ausscheidung der gelösten Blutbestandteile, wenn auch nicht proportional, so doch in gleichem Sinne mit der des Harnwassers erfolgen, d. h. mit

1) Journal of physiology. Bd. 27 S. 428. 1902.

2) Journal of physiology. Bd. 28 S. 431. 1902.

3) Dieses Archiv. Bd. 48 S. 410. 1902.

diesem fallen und steigen. (S. 412). Loewi muß demnach wohl meinen, daß eine Änderung der Rückresorption während der Diurese im Vergleich mit der gesteigerten Filtration für die Menge der in den Harn ausgeschiedenen „filtrierenden“ Stoffe nur eine untergeordnete Rolle spielen könne. Starlings Behauptung, je stärker die Diurese werde, umsomehr müsse die Zusammensetzung des Harns der des Plasmas (minus Eiweiß) ähnlich werden, wird von Loewi verworfen, dessen Versuche dieser Behauptung durchaus widerstreiten. Loewi legt nur Gewicht auf das Verhältnis zwischen den absoluten Mengen der verschiedenen Stoffe, die während desselben Zeitraums unter verschiedenen Bedingungen ausgeschieden werden.

In der Zusammenfassung der Ergebnisse seiner Versuche äußert Loewi: „Durch Diurese wird gesteigert die Ausfuhr von Harnstoff, Chlornatrium, Zucker bei Hyperglykämien und überschüssiger (injizierter) Phosphorsäure.“ (S. 436). Dieser Satz fällt ganz mit Starlings und Cushnys Ansichten zusammen und muß Gemeingültigkeit besitzen, wenn die Filtrationstheorie aufrecht zu erhalten sein soll.

Die auf Basis der von Starling, Cushny und Loewi ausgeführten Untersuchungen aufgestellte modifizierte Filtrationstheorie ist in der jüngsten Zeit Gegenstand heftiger Angriffe gewesen.

So haben Brodie und Cullis[1]) — ähnlicherweise wie Cushny — vergleichende Untersuchungen über den Harn aus den beiden Nieren angestellt, indem aus der einen derselben der Harn unter einem Drucke von 20—30 cm Wasser ausfloß. In einer ganzen Reihe von Fällen fanden sie, daß von der einem Widerstand entgegenarbeitenden Niere sowohl mehr Wasser als auch größere Mengen fester Harnbestandteile abgeschieden wurden als von der anderen Niere. Dies geschah sowohl ohne Einwirkung von Diuretika als bei Salzdiurese. Diese Versuche müssen zur Folge haben, daß man Cushnys analoge Versuche nicht mehr als einen Beweis für die Richtigkeit der Filtrationstheorie betrachten kann.

Ferner haben H. Lamy und A. Mayer[2]) in einer Reihe von Abhandlungen Versuche veröffentlicht, deren Ergebnisse sich wohl kaum durch die Filtrationshypothese erklären lassen. So geben sie an, daß sie nach Injektion hypertonischer Zuckerlösungen stark gesteigerte Diurese ohne Zunahme des Blutdrucks, ohne Hydrämie und ohne Vergrößerung des Volumens der Niere beobachteten. Ferner stellten sie (nach Brodies Methode) direkte Messungen der die Nieren durchströmenden Blutmenge an, und nach Injektion von Zucker beobachteten sie stark vermehrte Diurese, obschon die durch die Nieren strömende Blutmenge bedeutend abnahm. Die Verff. geben genau an, unter welchen Bedingungen sie diese Resultate erzielten. Ihre bedeutsamen Angaben fordern wegen der Wichtigkeit der Sache stark zur Nachprüfung auf.

1) Journal of physiology. Bd. 34 S. 224. 1906.

2) Journal de physiologie et de pathologie générale. Tome VI S. 106, 1904, T. VII S. 679, 1905, T. VIII S. 258, 624, 661, 1906.



Die genannten Untersuchungen von Starling, Cushny und Loewi, die also die Grundlage der modernen Filtrationshypothese bilden, stützen sich zum wesentlichen Teil auf Bestimmungen derjenigen Mengen der verschiedenen Säurereste (Anionen) — Cl, SO_4, PO_4 — der Harnsalze, die unter verschiedenen Bedingungen in den Harn ausgeschieden werden, indem angenommen wird, daß die genannten Komponenten der Salze dafür maßgebend sind, inwiefern diese in den Harnkanälchen leicht oder schwierig resorbiert werden. Die angeführten Autoren müssen daher wohl annehmen, daß die mit den erwähnten Säureresten zu Salzen verbundenen Metalle sich bei dem angenommenen Rückresorptionsprozesse wesentlich passiv verhalten. Geht man von der Richtigkeit der Resorptionstheorie aus, indem man jedoch zugleich annimmt, daß eines derjenigen Metalle, die in größeren Mengen in den Harnsalzen vorkommen, z. B. Na oder K, sehr schwer aus den Harnkanälchen resorbiert wird, so muß dieser Umstand auf die Resorption aller Salze des betreffenden Metalls und hierdurch auch auf die Resorption der genannten Säurereste einwirken, und zwar auf eine im einzelnen Falle nicht übersehbare Weise, so daß man nicht imstande sein wird, allein aus der Menge der erwähnten Säurereste zuverlässige Schlüsse zu ziehen. In der Tat liegt es denn auch eben so nahe, eine Untersuchung der Richtigkeit der Filtrationstheorie auf die Bestimmung der Mengen und des gegenseitigen Verhältnisses der Metallkomponenten, d. h. der Kationen der Harnsalze, als auf die Bestimmung von deren Säurekomponenten, den Anionen zu basieren. Es ist eine derartige Untersuchung, die ich angestellt habe, indem ich den Gehalt des Harns an Kalium und Natrium (mit dem des Serums zusammengehalten) unter verschiedenen Verhältnissen untersuchte. In dieser Abhandlung werden hauptsächlich die Verhältnisse bei Einspritzungen von Kaliumsalzen ins Blut zum Gegenstand der Untersuchung gemacht werden.

Eine vergleichende Untersuchung der Alkalien im Harn bei wechselnden Harnmengen ist meines Wissens nur von Katsuyama[1]) ausgeführt worden, der die K- und Na-Ausscheidung bei Diurese, die durch Thein, Diuretin und Harnstoff erzeugt wurde, untersuchte.

Katsuyama unternahm seine Untersuchungen an Hungertieren (Kaninchen). Bei Harnstoffdiurese fand er keine Zunahme der Kaliumausscheidung, während diese nach der durch Thein und Diuretin hervorgerufenen Diurese meistens sogar sehr bedeutend zugenommen

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 28 S. 587, 1899 u. Bd. 32 S. 235, 1901.

hatte. Da alle Analysen an dem in 24 stündigen Perioden angesammelten Harn ausgeführt wurden, läßt es sich, wie bereits von Loewi hervorgehoben, unmöglich entscheiden, ein wie großer Teil der in den Thein- und Diuretinversuchen gefundenen Menge K und Na während der gesteigerten Diurese ausgeschieden wurde.

Vor kurzem hat Wohlwelt[1]) den Kaliumgehalt des menschlichen Harns unter wechselnden Zirkulationsverhältnissen in der Niere untersucht, bei diesen Untersuchungen wurde indes die Natriummenge nicht bestimmt.

Die meisten der vielen Autoren, die während der letzten Jahre über die Nierenfunktion geschrieben haben, scheinen überhaupt den Gehalt des Harns an Kaliumsalzen kaum in Betracht gezogen zu haben, was darin seinen Ausdruck findet, daß die mittels Titrierung gefundene Menge Chlor gewöhnlich als Kochsalz berechnet wird, wie denn auch mehrere Autoren ihre Ergebnisse einfach von der Voraussetzung aus diskutiert haben, die im Harn gefundene Chlormenge lasse sich als ein Ausdruck für den Chlornatriumgehalt des Harns betrachten. Und doch ist es seit langem bekannt, daß man Urine finden kann, die weit mehr Cl-äquivalente als Na-äquivalente enthalten.

Da eine solche Benutzung des „Kochsalzes“ als Ausdruck für die Chlormenge in einer von Loewis Arbeiten aus dieser in Metzners genannte Darstellung in Nagels Handbuch[2]) übergegangen ist, werde ich zur Illustration des Gesagten diese Stelle ein wenig näher besprechen.

Loewi[3]) meint — im Gegensatz zu Cushny —, mit Bezug auf die Chloride müßten außer ihrer Diffusibilität auch noch andere Momente für die Art und Größe der Rückresorption stark in Betracht kommen. So fand er in seinem eignen Harn 1.3% „Kochsalz“, bei einigen seiner Tierversuche 1.5 und 3.8%, und im letzteren Falle während der Coffeïndiurese 1.8%. Er glaubt diese Beobachtung so erklären zu müssen, daß während der normalen Harnabsonderung Wasser ohne Kochsalz resorbiert wurde, und schließt folgendermaßen: „Das Kochsalz wird also trotz seiner großen Diffusibilität auch bei langsamem Strom nicht unter allen Umständen zurückresorbiert.“ Er meint, das Entscheidende könne der Kochsalzbestand des Organismus sein, und stützt diese Ansicht auf folgenden Versuch: Er setzte ein Kaninchen eine zeitlang auf Heufutter, wodurch sich ein sehr chlorreicher Harn erzielen läßt. (Von zwei Kaninchen auf Heufutter schied nach Loewi in 24 Stunden

1) Dieses Archiv. Bd. 54 S. 389. 1906.

2) Bd. II S. 270.

3) Dieses Archiv. Bd. 48 S. 432—434.

das eine 25 ccm mit 2.3% „Cl Na“, das andere 22 ccm mit 2.67% „Cl Na“ aus.) Loewi rief an einem der genannten, mit Heu gefütterten Tiere erst durch Injektion einer hypertonischen Lösung von Natriumphosphat, Chlornatrium und Glykose eine Diurese hervor; er ließ die Diurese abklingen und leitete darauf wieder Diurese durch Coffeïn ein. „Der Prozentgehalt des Harns an Chlornatrium fiel durch die erste (Salz-) Diurese von 1.58 auf 0.67. In dem Maße, wie die Diurese abklang, hob er sich wieder auf den früheren Wert, fiel nach Coffeïn wieder auf 0,66 und stieg dann bei sehr langsamem Harnstrom auf 3.1.“

Loewi meint, man habe daher keinen Grund hier anzunehmen, daß Kochsalz von den Kanälchenepithelien aufgesogen wurde, und schließt: „Cushnys Tiere resorbierten das Kochsalz, weil sie arm daran waren, mein Tier ließ es aus dem entgegengesetzten Grunde vorbeiströmen, obwohl es zur Resorption Gelegenheit hatte.“

Hierzu ist zu bemerken: Loewi fütterte sein Kaninchen mit Heu, einem zwar chlorreichen, außerdem jedoch kaliumreichen und natriumarmen Futter. So fand Bunge[1]) bei einer Analyse von Wiesenheu auf 1 Äq. Na sogar 34.6 Äq. K und 12.1 Aq. Cl. Da das Tier eine Zeitlang auf Heufutter gelebt hatte, ist es als ganz sicher zu betrachten, daß sein Harn viel mehr Chloräquivalente und Kaliumäquivalente als Natriumäquivalente enthielt. Der Harn enthielt also zweifelsohne nur wenig Chlornatrium, dagegen aber viel Chlorkalium, und aus dem angeführten Versuche kann man nicht den Schluß ziehen, es sei kein Kochsalz aus den Harnkanälchen resorbiert worden. Ich muß schon hier bemerken, daß wenn man Loewis Versuch (wo anzunehmen ist, daß Kaliumsalze im Harn in großem Überschuß vorhanden waren) mit der Resorptionslehre in Übereinstimmung bringen will, man hier im Gegenteil eine enorme Resorption von Na Cl in den Harnkanälchen voraussetzen muß.

Daß es sich mit heugefütterten Kaninchen wirklich so verhält, wie ich oben entwickelte, bestätigte ich auf folgende Weise.

Ich analysierte zwei verschiedene Harnproben eines Kaninchens, das ca. 8 Tage hindurch als Futter nur Heu und Wasser erhalten hatte. Die Analysen ergaben folgendes:

I. Auf 1 Äq. Na fanden sich 5.98 Äq. K und 3.96 Äq. Cl.
II. „ 1 „ „ „ „ 3.42 „ „ „ 3.10 „ „

Ein Vergleich des Kochsalzgehaltes des Serums mit dem des Harnes nur auf Basis des Chlorgehalts des Harnes ist dem Angeführten zufolge daher nicht zulässig.

---

1) Zeitschr. f. Biologie. Bd. 10 S. 329. 1874.

Bevor ich zur Besprechung meiner Diureseversuche schreite, ist zu untersuchen, unter welcher Zustandsform sich K und Na im Harn und im Plasma vorfinden, und in welchen gegenseitigen Mengenverhältnissen sie hier auftreten.

Im Harn finden sich K und Na gewiß sozusagen ausschließlich als Salze. Hierfür spricht teils, daß die Anzahl der Säureäquivalente im Harn gewöhnlich größer ist als die Anzahl der Basenäquivalente, teils kennt man im Harn keine Stoffe, von denen anzunehmen wäre, sie könnten mit den genannten Metallen in nennenswerter Menge nichtdissociable Verbindungen bilden.

Auch was das Plasma betrifft, hat man sich zu denken, daß K und Na als Salze vorgefunden werden. Für das Natrium ist es in dieser Beziehung entscheidend, daß der osmotische Druck im Serum sich nur unter dieser Voraussetzung verstehen läßt. Aber auch vom Kalium ist dies anzunehmen. Hierfür spricht u. a. die große Bedeutung, die das Vorhandensein von Kaliumionen in den künstlichen Nährflüssigkeiten (Ringers Flüssigkeit) für die Erhaltung der Vitalität herausgeschnittener Organe hat. Ohne die Annahme, daß Kalium sich als Kaliumsalze im Serum vorfindet, würde die Filtrationstheorie übrigens wohl gar nicht imstande sein, die häufig im Harn angetroffenen großen Mengen von Kaliumsalzen zu erklären.

Hinsichtlich der in den Harn ausgeschiedenen Mengen K und Na werden als Mittel für Menschen auf gemischter Kost 1.9—3.2 g Kalium und 4—5.4 g Natrium pro 24 Stunden angegeben.[1]) Für das Kaninchen hat man eine Reihe Angaben von Katsuyama, diese beziehen sich aber nur auf Hungertiere. Bei verschiedenem Futter (Rüben, Grünfutter, Hafer, Heu) fand ich für normale Kaninchen folgende Zahlen (siehe Tabelle S. 191).

Es erweist sich, daß das Verhältnis zwischen Na und K in den untersuchten Fällen sehr schwankend war. Für 1 Äq. Na findet man 0.55—5.98 Äq. K und 0.64—3.96 Aq. Cl. Selbst wenn man sich dächte, daß alles Na an Cl gebunden wäre, könnte von einer Bestimmung des Kochsalzes im Harn durch die Bestimmung der Chlormenge doch unmöglich die Rede sein.

Was den Kaliumgehalt des Serums betrifft, so ist derselbe bekanntlich sehr gering. Abderhalden[2]) fand bei einer Untersuchung des Serums von einer Reihe verschiedener Säugetiere in

1) Weiss, Nagels Handbuch. Bd. II S. 343.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25 S. 106. 1898.



No.	Futter	% K	% Na	Auf 1 Äq. Na kommen	
				Äq. K	Äq. Cel.
1	Grünfutter	0,127	0,121	0,62	—
2	Rüben	0,137	0,100	0,81	—
3	„	0,365	0,190	1,14	1,19
4a	„	0,354	0,281	0,74	—
4b	„	0,386	0,202	1,13	1,06
5	„	0,404	0,273	0,87	—
6	„ und Hafer	0,460	0,132	2,05	—
7	Grünfutter und Hafer	0,298	0,205	0,86	2,15
8	Hafer	0,852	0,120	4,18	—
9	Grünfutter und Hafer	0,153	0,126	0,73	1,34
10	Hafer	0,721	0,112	3,79	0,64
11	Rüben, Grünfutter, Hafer . . .	0,144	0,155	0,55	1,51
12	Hafer, Grünfutter	0,392	0,237	1,00	1,55
13	Hafer (kein Wasser)	0,541	0,119	2,68	—
14	Hafer (kein Wasser)	0,397	0,092	2,54	—
15	Heu, Wasser	0,345	0,034	5,98	3,96
16	Heu, Wasser	0,555	0,096	3,42	3,10

100 g Serum als Maximum 0.022 g K, als Minimum 0.019 g K. Mit Bezug auf die Menge des Natriums fand er in 100 g Serum als Maximum 0.330 g Na, als Minimum 0.316 g Na. Abderhaldens Analysen wurden zum Teil an sehr geringen Serummengen ausgeführt.

Als ich mich dafür entschied, die Ausscheidung von Kalium bei Injektion von Kaliumsalzen ins Blut zu untersuchen, geschah dies wesentlich, weil ich darüber im reinen war, daß man imstande ist, unter diesen Umständen einen Maximalwert der Kaliummenge im Plasma anzugeben, und daß dieser Maximalwert die normale Menge nur wenig überschreitet. Ich stützte mich in dieser Beziehung auf eine Abhandlung meines Schülers Hald[1]): Die Wirkung der Kalisalze auf die Kreislaufsorgane. Hald fand bei der Untersuchung an Herzen, die nach Langendorffs Methode isoliert worden waren, daß ein Gehalt von 0.085 Proz. KCl (0.047 Proz. K) in der Perfusionsflüssigkeit die Pulsfrequenz um ca. 33 Proz. herabsetzte, und daß eine weitere geringe Vermehrung des prozentigen KCl-gehalts schnell das Stillstehen des Herzens bewirkte. Nach Halds Versuchen ist anzunehmen, daß die injizierten Kaliumsalze äußerst schnell aus dem Serum verschwinden, und daß eine wesentliche Vermehrung der Kaliummenge im Serum — bis etwa auf den angeführten Wert — erst kurz vor dem Tode stattfindet, wenn der Organismus nach Überfüllung mit Kaliumsalzen diese nicht mehr mit hinlänglicher Geschwindigkeit zu entfernen vermag. Diese Ansicht fand fernere Bestätigung durch 2 Versuche, die ich ausführte (in Halds Abhand-

1) Dieses Archiv. Bd. 53 S. 227, 1905.

lung wurden diese schon in Kürze erwähnt), bei denen die Kaliummenge des Serums nach Injektion großer Mengen von Kaliumchlorid bestimmt wurde. Die Versuche, die beide an nephrektomierten, urethanisierten Kaninchen ausgeführt wurden, sind folgende.

Versuch I. Kaninchen. Gewicht 2910 g. Im Laufe von 27 Minuten werden in die V. saphena 18 ccm einer 3.5 proz. KCl-Lösung injiziert. Eine Minute nach Beendigung der Injektion beginnt die Entnahme von Blut aus der Carotis; im ganzen werden 60 g Blut im Laufe von 4 Minuten entnommen. Zur Analyse wurden 25.63 g Serum benutzt. 100 g Serrm (spez. Gew. 1.025) enthielten 0.017 g K.

Versuch II. Kaninchen. Gewicht 3050 g. Im Laufe von 35.5 Minuten werden in die V. saphena 20 ccm einer 3.5 proz. KCl-Lösung injiziert. Eine halbe Minute nach Beendigung der Injektion wird die an der Carotis angelegte Klemme geöffnet and es werden im Laufe von 3 Minuten 74 ccm Blut entnommen. Zur Analyse wurden 33.83 g Serum benutzt (spez. Gew. 1.025). 100 g Serum enthielten 0.025 g K und 0.301 g Na.

Diese Versuche zeigen, daß die Kaliummenge im Serum unmittelbar nach Einspritzung großer KCl-mengen dem normalen Wert äußerst nahe kommt — sogar bei nephrektomierten Tieren. Es steht demnach zu vermuten, daß auch während der Injektion der Kaliumgehalt des Serums die normalen Werte nur wenig überschreiten wird. Diese ergab folgender Versuch.

Versuch III. Widder. Gew. 30.5 kg. Es werden Kanülen in die V. jugularis und in die A. femoralis eingelegt, und aus letzterer 131.5 g Blut entnommen (I.) 73.00 g Serum (spez. Gew. 1.024) werden zur Analyse benutzt.

In die V. jugularis wird mit einer Geschwindigkeit von ca. 5.75 ccm pr. Minute eine 1.1% KCl enthaltende Lösung injiziert. Während der Injektion entstehen einige Male Krämpfe, und wird die Respiration oberflächlich, weshalb die Geschwindigkeit der Injektion allmählich ein wenig vermindert wird, um den Tod des Tieres zu vermeiden. Nach Verlauf von 1 Stunde und 40 Minuten sind 575 ccm injiziert worden, die 6.36 g KCl enthalten. Während fortgesetzter Injektion entnimmt man aus der A. femoralis 127 g Blut (II.). Zur Analyse benutzt man 70.44 g Serum (spez. Gew. 1.024) Die Analyse gab folgendes Resultat:

Serum des normalen Blutes (I): 0.015% K und 0.310% Na.
Serum des während der Injektion
entnommenen Blutes (II): 0.024% „ „ 0.308% „

Obschon die Blutprobe II in diesem Versuche während der Injektion entnommen wurde, enthält das Serum doch nur unbedeutend mehr

Kalium als das von Abderhalden bei normalen Tieren als Maximum gefundene (0.022).

Derartige Versuche lassen sich nur schwer an Kaninchen anstellen. Da man behufs der Analyse einen bedeutenden Aderlaß unternehmen muß, wird bei diesen kleinen Tieren nach Entleerung einigen Blutes die während einer Zeiteinheit vom Herzen ausgepumpte Blutmenge abnehmen. Wird nun die Injektion mit unveränderter Geschwindigkeit fortgesetzt, so wird das Serum des Arterienblutes während der späteren Periode der Blutentnahme daher einen höheren Prozentgehalt an K erhalten als vor dem Aderlaß, und die Analyse wird deshalb einen höheren Wert für den Kaliumgehalt des Serums ergeben als den vor dem Aderlaß vorhandenen. Ich führte einen einzelnen derartigen Versuch aus.

Versuch IV. Kaninchen. Gewicht 3670 g. Kanülen in der Carotis und der V. jugularis. Um $1^h\ 45'$ beginnt die Injektion einer 1.76 % K_2SO_4 enthaltenden (etwa isotonischen) Lösung in die V. jugularis. Um $2^h\ 45'$ sind im ganzen 69.8 ccm mit 0.552 g K injiziert. Während fortgesetzter Injektion werden im Laufe von $2^1/_2$ Minuten 88.2 g Blut aus der Carotis entnommen. Das Tier stirbt einige Minuten später. Zur Analyse werden 37.96 g Serum benutzt (spez. Gew. 1.022). Die Analyse ergab für 100 g Serum 0.034 g K und 0.296 g Na.

Selbst in diesem Versuche, wo die gefundene Menge Kalium größer als die bei meinen sonstigen Infusionsversuchen im Serum vorhandene Menge sein muß, ist der Wert nur wenig höher als der normale. Nach diesen Versuchen und Abderhaldens Analysen können wir annehmen, daß das Serum unter normalen Verhältnissen ca. 0.02 Proz. K enthält, und daß bei kontinuierter Injektion isotonischer Kaliumsalzlösungen in die Venen die Menge wohl kaum 0.03 Proz. K übersteigen wird. Es ist wahrscheinlich, daß die Menge unmittelbar vor dem Tode etwas höher steigen wird; dies wird jedoch bei der Bewertung der folgenden Versuche ohne Belang sein. Nach Abbrechung der Injektion muß man den Versuchen zufolge annehmen, daß die Menge des Kaliums im Serum im Laufe weniger Minuten auf das Normale sinkt.

Die Natriummenge im Serum veränderte sich nicht bei Injektion von Kaliumsalzen (Versuch III). Nach Abderhaldens und meinen eignen Analysen ist anzunehmen, daß sich im Serum zirka 0.32 Proz. Na finden.

Chlorbestimmungen im Serum wurden nicht unternommen. Da die Totalmenge der Alkalien indes fast ganz unverändert bleibt,

kann man sicherlich davon ausgehen, daß dasselbe mit der Chlormenge der Fall ist.

Zu den folgenden Versuchen wurden ausschließlich Kaninchen benutzt. Die Tiere erhielten in den verschiedenen Versuchen ein etwas verschiedenes Futter. Als wesentliches Futter kamen Rüben zur Anwendung, die relativ viel Na enthalten. Dieses Futter wurde gegeben, um zu verhindern, daß die Tiere arm an Na würden. In der Regel wurde das letzte Futter am Nachmittage vor dem Versuchstage gereicht.

Bei den ersten Versuchen, wo eine Blasenkanüle angelegt wurde, wurden die Tiere mit Urethan narkotisiert. In einigen Fällen benutzte ich die gewöhnliche Methode — Eingießen der Urethanlösung in den Magen mittels einer Magensonde —, dieses Verfahren verursacht aber zuweilen Übelstände bei Diureseuntersuchungen, da die Harnmenge während der ersten Stunden sehr schwankend sein kann (sicherlich wegen der dem Tiere zugeführten nicht geringen Menge Wassers). In anderen Fällen führte ich in das Rectum aus Urethan und Oleum cacao bereitete Suppositorien ein.

Bei meinen späteren Versuchen wandte ich keine Narkose an. Der Harn wurde bei diesen Versuchen mittels eines Nélatonschen Katheters entleert. Die Injektion erfolgte in eine Ohrenvene, in die V. saphena oder in die V. jugularis. Die nicht narkotisierten Tiere waren nur während der gewöhnlich 1—2 Stunden dauernden Injektion aufgebunden. Der Tisch wurde mittels einer elektrischen Wärmeplatte erwärmt, und man kontrollierte, daß die Temperatur der Tiere während des Versuches nicht herunterging.

Als Injektionsflüssigkeit benutzte ich in den meisten Versuchen eine isotonische KCl-lösung (1.1 Proz.). In einem Versuche wandte ich eine K_2SO_4-lösung (1.763 Proz.), in einem anderen eine Mischung aus gleichen Volumina isotonischer KCl- und NaCl-lösung an. Die Injektion erfolgte mittels des in der vorhergehenden Abhandlung beschriebenen Injektionsapparates, der die Einstellung der zu injizierenden Flüssigkeitsmenge auf eine willkürliche Größe ermöglicht, und mittels dessen man die Injektion stundenlang ohne Unterbrechung mit konstanter Geschwindigkeit fortsetzen kann, ohne daß der Apparat irgend welche Aufsicht fordert. Die Injektionsgeschwindigkeit variierte zwischen 0.9 und 1.5 ccm pro Minute.

Was die Wirkung einer langsamen, mehrstündigen Injektion von Kaliumsalzen auf den Blutdruck betrifft, so wurden diese Verhältnisse eingehend von Hald[1]) untersucht, der fand, daß der

1) l. c.

Blutdruck anfangs ein geringes Steigen erweisen oder sich konstant erhalten kann, um später langsam zu sinken, daß er aber auch von Anfang an langsam sinken kann. Im ganzen ist die Wirkung der in meinen Versuchen pro Minute injizierten Menge K auf den Blutdruck nach Halds Untersuchungen nur eine geringe. Schwankungen des Blutdruckes können deshalb bei der Erklärung der durch die Injektionen verursachten Änderungen der Menge und der Zusammensetzung des Harns außer Betracht bleiben.

Bei vielen der Versuche untersuchte ich den Hämoglobingehalt des Blutes vor, während und nach der Injektion in Blutproben, die teils den Ohrvenen, teils der Carotis entnommen waren, um zu erfahren, ob die Injektionen Hydrämie erzeugten. Dies war nicht der Fall. Setzt man den Hämoglobingehalt[1]) des Blutes vor der Injektion = 100, so fand man diese Größe in der Mehrzahl der Untersuchungen beim Ende der Injektion ganz unverändert. In einem einzelnen Falle sank der Hämoglobingehalt auf 94, in anderen Fällen erwies sich das Blut am Ende der Injektion als mehr konzentriert; so fand ich in einem Falle ein Steigen des Hämoglobingehalts bis auf 104, in einem anderen bis auf 106. Es ist daher nicht anzunehmen, daß Hydrämie irgend eine Rolle gespielt haben sollte.

Im Harn wurde der Gehalt an K und Na, in einigen Fällen auch der Gehalt an Cl bestimmt. Während bei den besprochenen Analysen des Serums das Kalium als K_2PtCl_6 bestimmt wurde, bestimmte ich bei allen Harnanalysen das Kalium als $KClO_4$, eine Methode, die auch bei kleinen Mengen vorzügliche Resultate liefert. Ich führe folgende Kontrollbestimmungen an: Es wurde eine Lösung dargestellt, die in 1 l 5.0734 g NaCl und 4.9914 g KCl enthielt.

1. 20 ccm enthielten 0.0524 g K — gefunden 0.1832 g $KClO_4$ = 0.0518 g K
2. 10 „ „ 0.0262 g K — „ 0.0924 g $KClO_4$ = 0.0261 g K

Der Harn wurde nach Zusatz von Schwefelsäure verascht, worauf die Alkalimetalle nach den bekannten Methoden in Chloride überführt und deren Totalmenge bestimmt wurden. Hiernach bestimmte ich die Kaliummenge als $KClO_4$, indem ich mich des in Treadwells Analytischer Chemie angegebenen Verfahrens bediente.

In den meisten meiner Versuche erfolgte die Infusion der Einspritzungsflüssigkeit — gewöhnlich 1.1 Proz. KCl — mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 ccm pro Minute und dauerte ca. 2 Stunden. Meistens dauerte es ziemlich lange, bis eine einigermaßen starke Diurese in Gang kam, in der Regel geschah dies erst nach ein- bis eineinhalbstündiger Infusion. Nach dem Aufhören der Injektion

1) Der Hämoglobingehalt wurde mittelst des Fleischl-Miescherschen Apparates ermittelt.



nahm die Harnmenge gewöhnlich sehr stark ab, nach Verlauf von 2 bis 3 Stunden trat aber eine sekundäre Zunahme der Diurese ein, die ebenso stark oder noch stärker als die primäre, während der Infusion erscheinende Diurese sein konnte (siehe z. B. die Versuche V, VI, IX, X). Meines Wissens ist eine derartige Wirkung einer injizierten Substanz bisher nicht beschrieben worden — nach dem Resultate eines einzelnen Versuches, den ich mit Infusion einer 0.9 Proz. NaCl-lösung anstellte, bin ich indes zu glauben geneigt, daß dasselbe auch bei Injektion anderer Salze stattfinden kann. Thompson[1]) hat bei Injektion einer geringen Menge isotonischer NaCl-lösung an Hunde in den meisten seiner Versuche nach Verlauf von 1—2 Stunden eine sehr starke Diurese beobachtet, bei seinen Versuchen scheint aber während der Infusion keine primäre Diurese beobachtet worden zu sein. In einigen meiner Versuche war das Bild nicht so ausgeprägt, indem die Diurese nach dem Aufhören der Injektion stark schwankte (s. z. B. Versuch XI).

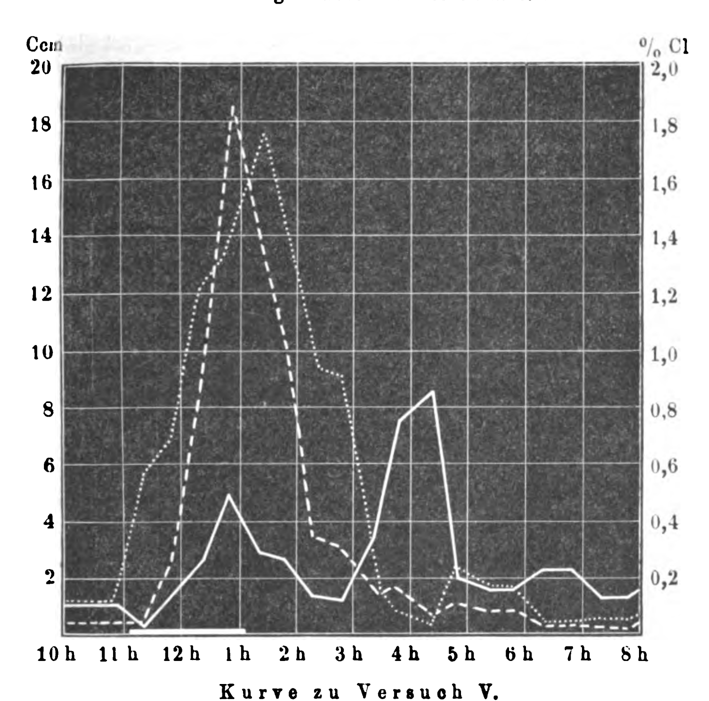
Ich werde nun erst einen Versuch besprechen, bei welchem nur die Chlormenge des Harns, nicht aber die Menge der Alkalien bestimmt wurde.

Versuch V.

15. 9. 1906. Kaninchen, Gewicht 2310 g. Injektion einer 1,1% KCl-Lösung in die V. saphena. Total wurden 112 ccm mit 0.6485 g K und 0.5879 g Cl injiziert, pr. Ko und Minute 0.4040 ccm mit 0.00234 g K und 0.00212 g Cl. Keine Narkose. Der Harn wurde mit Katheter entleert.

	Harnmenge Ccm i. 30 Min	Cl in 30 Min.		
		Ccm n/10 AgNO3	g Cl	% Cl
8 h 45 m — 11 h 5 m	1,2	0,44	0,0016	0,13
11 h 5 m Inj. beginnt				
11 h 5 m — 11 h 35 m	0,3	0,47	0,0017	0,56
11 h 35 m — 12 h 5 m	1,4	2,57	0,0091	0,65
12 h 5 m — 12 h 35 m	2,6	8,96	0,0318	1,22
12 h 35 m — 1 h 5 m	4,9	18,42	0,0653	1,33
1 h 5 m Inj. hört auf				
1 h 5 m — 1 h 35 m	2,8	13,89	0,0493	1,76
1 h 35 m — 2 h 5 m	2,6	9,99	0,0354	1,36
2 h 5 m — 2 h 35 m	1,3	3,46	0,0123	0,94
2 h 35 m — 3 h 5 m	1,2	3,11	0,0110	0,92
3 h 5 m — 3 h 35 m	3,3	1,38	0,0049	0,15
3 h 35 m — 4 h 5 m	7,5	1,63	0,0058	0,08
4 h 5 m — 4 h 35 m	8,5	0,55	0,0020	0,02
4 h 35 m — 5 h 5 m	2,0	1,30	0,0046	0,23
5 h 5 m — 6 h 5 m	1,6	0,75	0,0027	0,17
6 h 5 m — 7 h 5 m	2,3	0,28	0,0010	0,04
7 h 5 m — 8 h 5 m	1,4	0,21	0.0007	0,05
15. 9. 8 h 5 m p. m. — 16./9. 9 h 35 m a. m.	2,4	0,81	0,0029	0,12

1) Journal of physiology. Bd. 25 S. 487, 1900.



Kurve zu Versuch V.

Die ausgezogene Linie = Harnmenge (in 30 Min.), die gestrichelte Linie = Ccm n/10 $AgNO_3$. Die punktierte Linie = % Cl. ═══ Injektion der KCl-Lösung.

Dieser Versuch zeigt während der Infusion eine ausgesprochene, jedoch nicht starke (primäre) Diurese. Nach der Infusion sinkt die Harnmenge, nach Verlauf von 2—3 Stunden tritt aber eine starke, sekundäre Diurese auf. Während der Harn vor der Infusion 0.13 Proz. Cl — mithin ein Drittel des entsprechenden Wertes im Serum — enthält, steigt während und unmittelbar nach der primären Diurese der Chlorgehalt des Harns bis auf 1.33—1.76 Proz., also bis auf einen Wert, der 4—6 Mal so groß ist wie der prozentige Chlorgehalt des Serums (nach Abderhalden enthält das Serum des Kaninchens durchschnittlich 0.388 Proz. Cl). Dieses Ergebnis ist durchaus unvereinbar mit Starlings Ansicht, die ja fordert, daß die Zusammensetzung des Harns sich bei gesteigerter Diurese der des Serums nähere. Hier steigt der prozentige Chlorgehalt des Harns von einem Werte, der weit niedriger ist als der des Serums, bis auf einen Wert, der weit höher ist als der des Serums. Nach dem Aufhören der Infusion nimmt die Diurese ab, und wird sowohl der prozentige als der absolute

Chlorgehalt des Harns geringer. Diese Bewegung setzt sich während der nachfolgenden sekundären Diurese fort. Obschon die Harnmenge während der letzteren ziemlich stark zunimmt, vermindert sich sowohl der prozentige als der absolute Chlorgehalt des Harns sehr bedeutend und erreicht sein Minimum während der stärksten Diurese, um darauf, wenn die Harnabsonderung abnimmt, wieder etwas zu steigen. Nach Loewis Ansicht sollte man doch wenigstens erwarten, daß die absolute Chlormenge während der sekundären Diurese gestiegen und beim darauf folgenden Abnehmen der Harnmenge gesunken wäre. Noch einmal wiederholt sich dasselbe Spiel: 6 h 5′ bis 7 h 5′ ist die Harnmenge größer als während der vorhergehenden Stunde, die ausgeschiedene Chlormenge hat aber stark abgenommen. Daß der Chlorgehalt des Serums eine Änderung erlitten haben sollte, ist allem Vorliegenden zufolge als durchaus unwahrscheinlich zu betrachten, um so mehr, da bei weitem nicht die ganze injizierte Chlormenge wieder ausgeschieden worden ist. Injiziert wurden 0.5879 g Cl, ausgeschieden vom Beginn der Injektion bis 8 h 5′ dagegen nur 0.2420 g Cl, und das Tier ist mithin während der sekundären Diurese als ein „chlorreiches“ Tier zu betrachten. Ich vermag nicht zu sehen, wie dieser Versuch sich mit der von Starling ebensowenig wie mit der von Loewi aufgestellten Anschauung in Übereinstimmung bringen ließe.

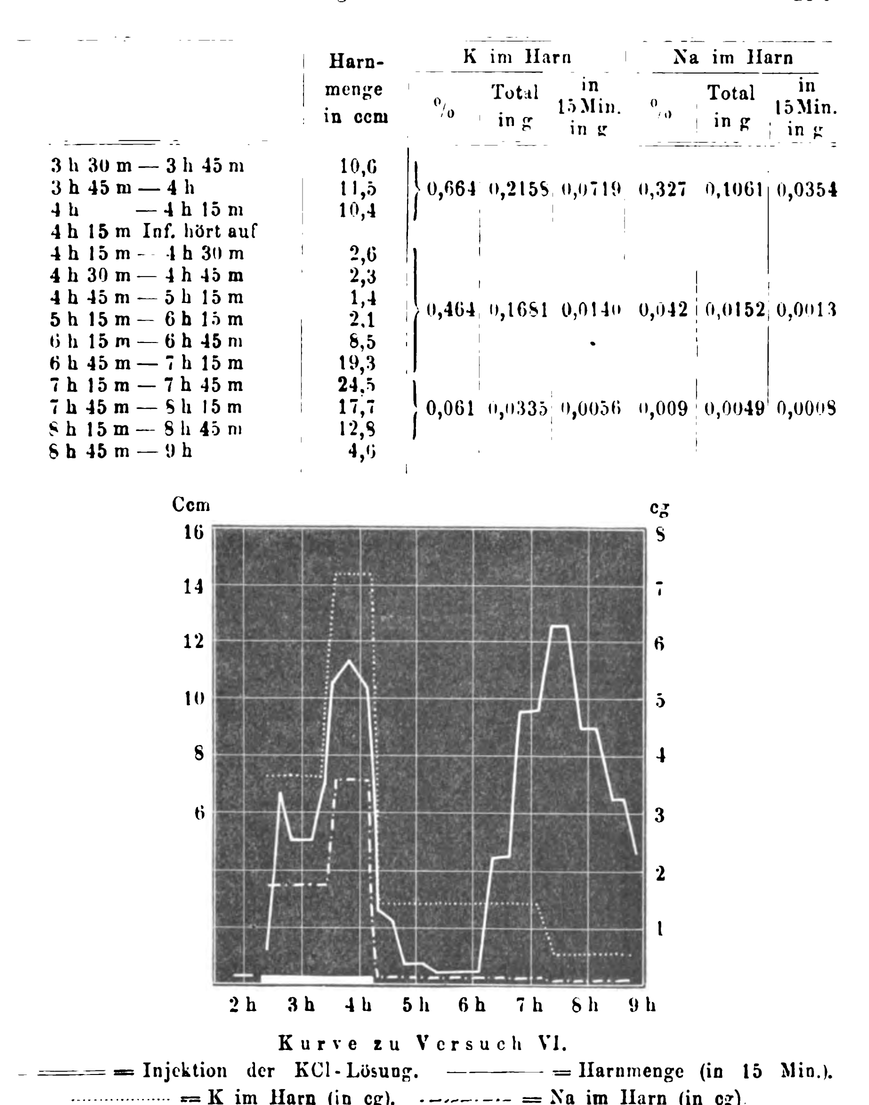
Andere auf dieselbe Weise ausgeführte Versuche ergaben ähnliche Resultate.

Ich schreite nun zu den Versuchen, bei denen K und Na im Harn bestimmt wurden.

Versuch VI.

1. 12. 1905. Kaninchen, Gewicht 2670 g. Urethannarkose, Blasenkanüle. Injektion einer 1,1% KCl-Lösung in die V. saphena. Injiziert wurden 135.9 ccm mit 0 7845 g K, d. h. pr. Ko und Minute 0.4252 ccm mit 0.00245 g K.

	Harnmenge in ccm	K im Harn			Na im Harn		
		%	Total in g	in 15 Min. in g	%	Total in g	in 15 Min. in g
Blasenharn		0,137			0,100		
1 h 50 m — 2 h 10 m	0,4						
2 h 15 m Inf. beginnt							
2 h 15 m — 2 h 30 m	1,2						
2 h 30 m — 2 h 45 m	6,5						
2 h 45 m — 3 h	5,0	0,739	0,1840	0,0368	0,343	0,0854	0,0171
3 h — 3 h 15 m	5,0						
3 h 15 m — 3 h 30 m	7,2						



	Harnmenge in ccm	K im Harn %	K im Harn Total in g	K im Harn in 15 Min. in g	Na im Harn %	Na im Harn Total in g	Na im Harn in 15 Min. in g
3 h 30 m — 3 h 45 m	10,6						
3 h 45 m — 4 h	11,5	0,664	0,2158	0,0719	0,327	0,1061	0,0354
4 h — 4 h 15 m	10,4						
4 h 15 m Inf. hört auf							
4 h 15 m — 4 h 30 m	2,6						
4 h 30 m — 4 h 45 m	2,3						
4 h 45 m — 5 h 15 m	1,4						
5 h 15 m — 6 h 15 m	2,1	0,464	0,1681	0,0140	0,042	0,0152	0,0013
6 h 15 m — 6 h 45 m	8,5						
6 h 45 m — 7 h 15 m	19,3						
7 h 15 m — 7 h 45 m	24,5						
7 h 45 m — 8 h 15 m	17,7	0,061	0,0335	0,0056	0,009	0,0049	0,0008
8 h 15 m — 8 h 45 m	12,8						
8 h 45 m — 9 h	4,6						

Kurve zu Versuch VI.

═══ = Injektion der KCl-Lösung. ——— = Harnmenge (in 15 Min.).
·········· = K im Harn (in cg). -·-·-·- = Na im Harn (in cg).

Wir sehen in diesem Versuche eine starke Diurese während der Infusion. Die Harnmenge betrug während der Normalperiode 0.3 pro 15′, ist aber während des Schlusses der Infusion bis auf zirka 11 ccm in demselben Zeitraum gestiegen. Die Harnmenge hat also um ca. das Sechsunddreißigfache zugenommen. Betrachten wir die Zusammensetzung des während der letzten 45 Minuten der Injektion abgesonderten Harns, so erweist es sich, daß der Harn 0.664 Proz.

K enthält. Dieser Wert ist weit höher als der prozentige Kaliumgehalt des zu Anfang des Versuches entleerten Blasenharns, der 0.137 Proz. K enthielt. Dies ist, wenn man an der Filtrationstheorie festhalten will, ziemlich erstaunlich, da der Kaliumgehalt des Serums, der im normalen Blut auf 0.02 Proz. K zu schätzen ist, während der Infusion dem Vorhergehenden zufolge wohl höchstens bis 0.03 Proz. K ansteigt. Nehmen wir an, daß das hohe Kaliumprozent des Harns am Schlusse der Infusion durch Resorption von Flüssigkeit in den Harnkanälchen verursacht sei, und daß die ursprünglich in den Glomeruli filtrierte Flüssigkeit ebenso wie das Serum 0.03 Proz. K enthalten habe, so muß 0.664 : 0.03 oder 22 Mal so viel Flüssigkeit filtriert worden sein, als aus der Blasenkanüle entleert wird. Im Zeitraume 3h 30—4h 15 betrug die Diurese durchschnittlich 10.8 ccm pro 15'. Der Filtrationstheorie zufolge müßten während 15 Minuten also wenigstens 10.8 mal 22 oder 237.6 ccm durch die Glomeruli filtriert und davon 226.8 ccm wieder in den Harnkanälchen resorbiert worden sein. Die Rückresorption einer Flüssigkeitsmenge, die 21 Mal größer ist als die entleerte Harnmenge, läßt sich nur mit großer Schwierigkeit denken, absolut unwahrscheinlich kommt es mir aber vor, eine Rückresorption von dieser Größe bei lebhafter Diurese, so wie es hier der Fall ist, annehmen zu wollen. Die Anhänger der Sekretionstheorie pflegen ja sonst zu behaupten, es werde während lebhafter Diurese wegen der raschen Strömung keine starke Rückresorption in den Harnkanälchen stattfinden. Hier hat die Diurese einen Wert erreicht, der 36 Mal größer ist als während der Normalperiode, und dennoch soll man laut der Filtrationstheorie annehmen, daß während der stark zugenommenen Diurese wenigstens das Einundzwangzigfache der ausgeschiedenen Flüssigkeit resorbiert werde.

Die starke Rückresorption, zu deren Annahme die Filtrationstheorie hier gezwungen ist, muß nicht allein Wasser, sondern auch Natriumsalze umfassen. Während der Infusion ist anzunehmen, daß das Serum c. 0.32 Proz. Na und höchstens 0.03 Proz. K enthält. Der Filtrationstheorie zufolge hat man anzunehmen, daß während des Zeitraumes 3h 30'—4h 15' wenigstens 237.6 ccm eiweißfreien Plasmas pro 15' abfiltriert wurden, die 0.32 Proz. Na enthalten, folglich wurden pro 15' in den Glomeruli 0.7603 g Na abfiltriert. Im Harn wurden pro 15' nur 0.0354 g Na ausgeschieden, mithin müßten pro 15' 0.7249 g Na resorbiert worden sein. Während starker Diurese müßte also ca. 20 Mal mehr Natrium zurückresorbiert als

ausgeschieden worden sein, außerdem aber noch eine dementsprechende Menge von Säureäquivalenten. Da die Untersuchungen, auf die sich die Filtrationstheorie wesentlich stützt, von der Voraussetzung aus erklärt werden, es werde während lebhafter Diurese nur relativ wenig der „leicht resorbierbaren" festen Stoffe des Harns zurückresorbiert, so scheint mir, daß diese Betrachtung ihren wichtigsten Stützpunkt verliert, wenn man, um die Filtrationstheorie aufrechtzuerhalten, annehmen muß, es könne während einer starken Diurese 20 Mal so viel Natrium resorbiert werden, als im Harn ausgeschieden wird. Die oben angeführten Berechnungen gingen davon aus, daß die Kaliumsalze überhaupt nicht in den Harnkanälchen rückresorbiert werden; nimmt man nun an, daß auch eine Rückresorption von Kaliumsalzen, wenn auch in geringem Maße, stattfindet, so wird man zu noch weit höheren Zahlen gelangen. Außer den anderen Annahmen müssen die Anhänger der Filtrationslehre folglich also auch noch den Satz aufstellen (der bisher, soviel ich weiß, noch nicht aufgestellt worden ist), daß die Kaliumsalze nur sehr schwierig in den Harnkanälchen resorbiert würden, weil die Kalium-Komponente nur schwierig resorbiert werde. Stellt man aber diesen Satz auf, so muß man, wie mir scheint, es zugleich aufgeben, aus dem Mengenverhältnisse der Säurenkomponenten im Harn Schlüsse zu ziehen, da deren Resorption ja, wie in der Einleitung entwickelt, durch die entsprechenden Metallkomponenten beeinflußt wird. Will die Filtrationstheorie sich auf das Mengenverhältnis der Säurekomponenten im Harn stützen, so erheischt dies mithin, daß die entsprechenden Metalle sich bei der Rückresorption wesentlich passiv verhalten. Diese Betrachtung läßt sich dem hier Vorliegenden zufolge nicht aufrechterhalten.

Nach dem Aufhören der Infusion nimmt sowohl die Harnmenge als auch die K- und die Na-menge des Harns stark ab. Nach Verlauf von 2½ Stunden tritt indes eine starke sekundäre Diurese ein, welche eine Zeitlang sogar bedeutend stärker ist als die primäre. Es zeigt sich aber das Sonderbare, daß die pro 15 Minuten ausgeschiedene absolute Menge K während der sekundären Diurese beträchtlich abnimmt, und daß zugleich die Natriummenge bis auf eine ganz unbedeutende Größe einschwindet (siehe Figur II). Diese Erscheinung läßt sich durch die Filtrationstheorie durchaus nicht erklären, nicht einmal in der Form, die Loewi derselben gab — man sollte ein Steigen sowohl der K- als auch der Na-Mengen erwarten. Wie schon früher angeführt, läßt sich nämlich nicht annehmen, die Kaliummenge des Plasmas

erhalte sich relativ hoch während der nach der Infusion folgenden Periode und sinke dann langsam. Meine quantitativen Bestimmungen am Serum — namentlich Versuch I, S. 192 — legen dar, daß die Kaliummenge nach dem Aufhören der Infusion sehr schnell wieder die normalen Werte erreicht. Daß nicht davon die Rede sein kann, die geringe Kaliumausscheidung während der sekundären Diurese sei der Armut des Organismus an Kaliumsalzen zu verdanken, ist leicht aus einer Berechnung zu ersehen. Durch die Infusion wurden 0.7845 g K eingeführt, während vom Anfang der Infusion an bis zum Abschluß des Versuches mit dem Harn nur 0.6014 g K entleert wurden.

Während der normale Harn einen bedeutend geringeren prozentigen Natriumgehalt (0.100) als das Serum (0.32) zeigt, steigt der prozentige Gehalt des Harns an Natrium während der primären Diurese bis auf Größen an, die dem entsprechenden Werte im Serum sehr nahe liegen; so findet man während der stärksten Diurese im Harn 0.327 Proz. Na. Ganz ähnliche Verhältnisse beobachtet man in den meisten anderen Versuchen (z. B. No. VII, VIII, IX). Hätte man nur den Natriumgehalt des Harns bestimmt, so würde dieses Resultat völlig mit Starlings Forderung übereinstimmen, daß nämlich der prozentige Gehalt des Harns an einem im Serum vorhandenen Stoffe sich bei zunehmender Diurese immer mehr der entsprechenden Größe im Serum nähern müsse. Die Filtrationstheorie muß jedoch annehmen, daß 20 Mal so viel Na resorbiert worden sei als ausgeschieden werde, und kann deshalb der genannten Übereinstimmung keine Bedeutung beilegen.

Versuch VII.

28. 11. 1905. Kaninchen, Gewicht 2360 g. Urethannarkose, Blasenkanüle. Infusion einer 1.1 % KCl-Lösung in die V. saphena. Injiziert wurden 133.7 ccm mit 0.7714 g K, d. h. pr. Ko und Minute 0.4767 ccm mit 0.00275 g K.

	Harnmenge in Ccm in 15 Min.	K im Harn			Na im Harn		
		%	Total in g	in 15 Min in g	%	Total in g	in 15 Min. in g
1 h 11 m — 1 h 51 m	2,0	0,127[1]			0,121[1]		
1 h 56 m Inf. beginnt							
1 h 56 m — 2 h 41 m	4,3	} 0,519	0,1152	0,0288	0,217	0,0481	0,0120
2 h 41 m — 2 h 56 m	9,3						
2 h 56 m — 3 h 11 m	12,3	} 0,536	0,1336	0,0668	0,278	0,0693	0,0347
3 h 11 m — 3 h 26 m	12,6						
3 h 26 m — 3 h 41 m	11,3						
3 h 41 m — 3 h 54 m	2,3						

1) Es wurde, um die Analyse ausführen zu können, etwas des in der Blase gefundenen Harns dem Normalharn zugesetzt.

Während der letzten Periode der Infusion wurde das Tier sehr schwach, weshalb die Infusion abgeschlossen wurde.

Der Versuch bietet in allem Wesentlichen dasselbe Verhalten dar wie Versuch VI. Während der Infusion steigt der prozentige Kaliumgehalt des Harns sehr stark. Eine auf Grundlage des Kaliumgehalts des Harns ähnlicherweise wie im Versuch VI angestellte Berechnung wird zeigen, daß der Filtrationstheorie zufolge während des Zeitraumes 2h 56′—3h 26′, wo lebhafte Diurese eintrat, in den Glomeruli hätten wenigstens 445.7 ccm mit 1.4262 g Na abfiltriert und davon 420.8 ccm Wasser und 1.3569 g Na zurückresorbiert werden müssen. Diese Zahlen sind sicherlich ganz unvereinbar mit der Vorstellung von verminderter Rückresorption bei lebhafter Diurese, welche die Filtrationstheorie annimmt. Ganz ähnliche Resultate fand ich in allen Versuchen, die ich mit Injektion isotonischer Lösungen von Kaliumsalzen anstellte. Dieses Verhalten werde ich deswegen bei den folgenden Versuchen nur eben berühren, nicht aber wieder diskutieren.

Versuch VIII.

27. 1. 1906. Kaninchen, Gewicht 2500 g. Urethannarkose (Suppositorium), Blasenkanüle. Injektion einer 1.1 proz. KCl-Lösung in die V. saphena. Injiziert wurden 98 ccm mit 0.5656 g K, d. h. pr. Ko und Minute 0.436 ccm mit 0.0025 g K.

	Harnmenge in Ccm in 15 Min.	K im Harn		Na im Harn	
		%	in 15 Min. in g	%	in 15 Min. in g
11 h 35 m — 1 h 20 m	0,37	0,365 [1])		0,190 [1])	
1 h 20 m Inf. beginnt					
1 h 20 m — 1 h 50 m	1,5	0,803	0,0234	0,231	0,0068
1 h 50 m — 2 h 20 m	4,3				
2 h 20 m — 2 h 35 m	5,8	0,729	0,0467	0,346	0,0221
2 h 35 m — 2 h 50 m	7,0				
2 h 50 m Inf. hört auf					

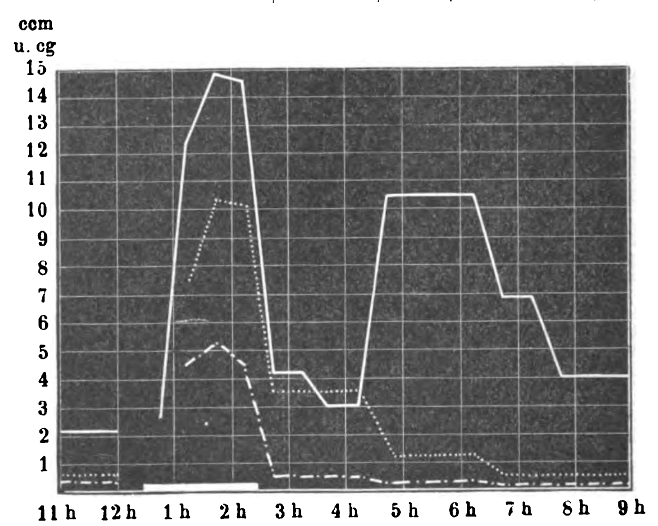
1) Es wurde, um die Analyse zu ermöglichen, etwas Blasenharn dem Normalharn zugesetzt.

Der Versuch ist ganz dem Versuch VII ähnlich. Während der Diurese ist das Kaliumprozent des Harns sehr hoch. Während des Zeitraums 2h 20′—2h 50′ hätten der Filtrationstheorie zufolge nach einer wie im Versuch VI ausgeführten Berechnung wenigstens 311 ccm Flüssigkeit mit 0.9952 g Na abfiltriert und 298.2 ccm Wasser und 0.9510 g Na rückresorbiert werden müssen.

Versuch IX.

9. 5. 1906. Kaninchen, Gewicht 2520 g. Injektion einer 1.763 proz. K_2SO_4-Lösung in die V. jugularis. Keine Narkose. Der Harn wurde mittels Katheters entleert. Injiziert wurden 108.8 ccm mit 0.8612 g K, d. h. pr. Ko und Minute 0.360 ccm mit 0.00285 g K.

	Harnmenge in ccm		K im Harn			Na im Harn		
	Total	in 30 Min.	Total in g	i. 30 Min. in g	%	Total in g	i. 30 Min. in g	%
9 h — 12 h	12,5	2,08	0,0373	0,0062	0,298	0,0256	0,0043	0,205
12 h 30 m Inf. beginnt								
12 h 30 m — 1 h	2,6	2,6						
1 h — 1 h 30 m	12,2	12,2	0,0740	0,0740	0,606	0,0451	0,0451	0,370
1 h 30 m — 2 h	14,9	14,9	0,1023	0,1023	0,686	0,0532	0,0532	0,357
2 h — 2 h 30 m	14,6	14,6	0,1008	0,1008	0,690	0,0450	0,0450	0,308
2 h 30 m Inf. hört auf								
2 h 30 m — 3 h 30 m	8,2	4,1	} 0,1415	0,0354	1,003	0,0228	0,0057	0,162
3 h 30 m — 4 h 30 m	5,9	2,95						
4 h 30 m — 6 h 30 m	42,6	10,5	0,0482	0,0121	0,115	0,0048	0,0012	0,011
6 h 30 m — 7 h 30 m	13,7	6,85	} 0,0324	0,0054	0,108	0,0056	0,0009	0,019
7 h 30 m — 9 h 30 m	16,3	4,08						
5./9. 9 h 30 m p. m. — 6./9. 9 h 30 m a. m.	23,1	0,96	0,1041	0,0043	0,451	0,0066	0,0003	0.029



Kurve zu Versuch IX.

═══════ = Injektion der K_2SO_4-Lösung. ———— = Harnmenge (in 30 Min.).
.... = K im Harn (in cg). —·—·— = Na im Harn (in cg).

In diesem Versuche wurde eine Lösung von K_2SO_4 injiziert. Die Diurese kommt hier vielleicht etwas schneller in Gang als in den Versuchen mit Einspritzung der KCl-lösung, sonst ist der Verlauf

aber ganz derselbe. Nach dem Aufhören der Infusion sinkt die Harnmenge, nach Verlauf von 1½ Stunden beginnt aber eine starke sekundäre Diurese (siehe Fig. III).

Die Infusion dauerte 2 Stunden. Während der letzten Stunde erhält sich sowohl die Harnmenge als auch der prozentige K-gehalt des Harns fast unverändert. Die Diurese hat um etwa das Siebenfache zugenommen. Im Zeitraum 1 h 30′—2 h hätten der Filtrationstheorie zufolge wenigstens 341.2 ccm Flüssigkeit mit 1.0918 g Na abfiltriert und 326.3 ccm Wasser und 1.0386 g Na rückresorbiert werden müssen. Auch in diesem Versuche nähert sich die prozentige Na-menge des Harns der im Serum vorhandenen Größe.

Nach dem Aufhören der Infusion nimmt die Harnmenge ab, doch ist die Diurese größer als während der Normalperiode. Der prozentige K-gehalt des Harns steigt sehr stark, bis auf einen Wert, der 50 Mal größer ist als der im Serum vorhandene. Hierauf tritt also wieder eine Zunahme der Diurese ein; so ist während des Zeitraums 4 h 30′—6 h 30′ die Diurese ungefähr 3 Mal so hoch als während der 2 vorhergehenden Stunden. Nach der Filtrationstheorie sollte man deshalb erwarten, daß die Menge der Alkalien gestiegen wäre (es ist hier zu beachten, daß die infundierte K-menge noch bei weitem nicht ausgeschieden ist; vom Anfang der Infusion an bis 4 h 30′ sind 0.4186 g K[1]) ausgeschieden, während 0.8612 g K infundiert wurden). Es erfolgt jedoch das Entgegengesetzte. Die K-ausscheidung pro 30′ sinkt von 0.0354 g auf 0.0121 g und die Na-ausscheidung von 0.0057 g auf 0.0012 g. Diese Resultate lassen sich wohl kaum mit der Filtrationstheorie in Einklang bringen. Der prozentige Na-gehalt des Harns nimmt enorm ab, von 0.162 Proz. bis 0.011 Proz., was man nach der Filtrationstheorie durchaus nicht erwarten sollte.

Während des Zeitraums 6 h 30′—9 h 30′ wird die Diurese wieder etwas geringer, ist jedoch mehr denn doppelt so groß als während der Normalperiode. Nichtsdestoweniger ist die pro 30′ ausgeschiedene Menge Kalium größer während der Normalperiode, obschon der Organismus beim Auslauf der genannten Periode nur wenig mehr als die Hälfte der infundierten Kaliummenge ausgeschieden hat. Auch dieses Resultat scheint mir nicht mit der Filtrationstheorie vereinbar.

Versuch X.

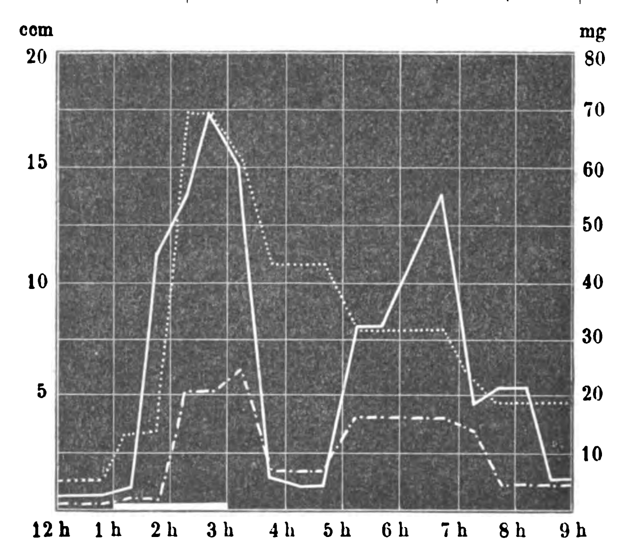
5. 9. 1906. Kaninchen, Gewicht 2680 g. Infusion eine Lösung enthaltend 0.55 proz. K Cl und 0.45 proz. Na Cl in die V. saphena. Keine

1) Die äusserst geringe Menge K, die mit dem 12 h 30 m — 1 h abgesonderten Harn, dessen Menge nur 2,6 cm betrug, ausgeschieden wurde, ist nicht mitgerechnet.



Narkose. Der Harn wird mit Katheter entleert. Injiziert wurden 177.7 ccm mit 0.5127 g K und 0.3152 g Na, d. h. pr. Ko und Minute 0.553 ccm mit 0.00159 g K und 0.00098 g Na.

	Harn in ccm		K im Harn			Na im Harn		
	Total	in 30 Min.	Total in g	in 30 Min. in g	%	Total in g	in 30 Min. in g	%
9 h 15 m — 1 h	4,4	0,6	0,0375	0,0050	0,852	0,0053	0,0007	0,120
1 h Injektion beginnt								
1 h — 1 h 30 m	1,0	1,0	0,0248	0,0124	0,203	0,0038	0,0019	0,031
1 h 30 m — 2 h	11,2	11,2						
2 h — 2 h 30 m	14,1	14,1	0,1396	0,0698	0,442	0,0414	0,0207	0,131
2 h 30 m — 3 h	17,5	17,5						
3 h Inj. hört auf								
3 h — 3 h 30 m	14,8	14,8	0,0616	0,0616	0,416	0,0251	0,0251	0,170
3 h 30 m — 4 h	3,8	3,8	0,1299	0,0433	1,192	0,0186	0,0062	0,171
4 h — 5 h	7,1	3,6						
5 h — 6 h	16,0	8,0						
6 h — 6 h 30 m	11,1	11,1	0,1268	0,0317	0,311	0,0644	0,0161	0,158
6 h 30 m — 7 h	13,7	13,7						
7 h — 7 h 30 m	11,6	11,6	0,0237	0,0237	0,204	0,0140	0,0140	0,121
7 h 30 m — 8 h	4,5	4,5	0,0570	0,0190	0,383	0,0150	0,0050	0,101
8 h — 9 h	10,4	5,2						
5./9. 9 h p. m. — 6./9. 9 h a. m.	30,8	1,3	0,1896	0,0079	0,616	0,0108	0,0017	0,132



Kurve zu Versuch X.

═══════ = Injektion der KCl- u. NaCl-Lösung. ———— = Harnmenge (in 30 Min.). ············ = K im Harn (in mg). —·—·— = Na im Harn (in mg).

In diesem Versuche wurde eine isotonische Lösung injiziert, die äquimolekulare Mengen KCl und NaCl enthielt. Es erweist sich, daß gleichzeitige Zufuhr von NaCl den Verlauf des Versuches nicht wesentlich ändert. Man gewahrt wie gewöhnlich eine primäre Diurese während der Infusion und einige Stunden später eine sekundäre Diurese. Von 2h—3h werden 31.6 ccm Harn ausgeschieden, und die Diurese ist mithin um ca. 26 Mal größer als während der Normalperiode; nach der Filtrationstheorie sollten der besprochenen Berechnungsweise zufolge während des erstgenannten Zeitraums wenigstens 464.6 ccm Flüssigkeit mit 1.4867 g Na abfiltriert und 433.0 ccm Wasser nebst 1.4453 g Na zurückresorbiert worden sein. Nach der Infusion bleibt die Diurese während der ersten halben Stunde fast unverändert und nimmt die ausgeschiedene Menge Kalium ab, wogegen die ausgeschiedene Menge Natrium ziemlich bedeutend steigt, welches Steigen sich schwerlich durch die Filtrationstheorie erklären läßt. Während der folgenden Periode 3h 30′—5h vermindert sich die Diurese und nimmt die prozentige K-menge äußerst stark zu — man müßte hier annehmen, daß 60 Mal soviel Flüssigkeit rückresorbiert würde als ausgeschieden wird. Während der hierauf folgenden sekundären, gesteigerten Diurese nimmt — ebenso wie in den Versuchen VI und IX — die Ausscheidung von Kalium ab. Dagegen nimmt in diesem Versuche die Na-Ausscheidung um 0.010 g pro 30 Minuten zu. Man könnte vielleicht geneigt sein letzteres in Übereinstimmung mit der Filtrationstheorie zu deuten. Bei der Berechnung wird man indes finden, daß während des genannten Zeitraums wenigstens 0.5072 g Na hätten abfiltriert werden sollen, während nur 0.0161 g Na tatsächlich ausgeschieden werden. Man kann demzufolge der unbedeutenden Zunahme der Na-menge (0.01 g) unmöglich irgend eine Bedeutung beilegen. Auch der Schluß des Versuches läßt sich schwerlich aus der Filtrationstheorie erklären.

Versuch XI.

18. 9. 1906. Kaninchen, Gewicht 2500 g. Infusion einer 1.1 proz. KCl-Lösung in die V. saphena. Keine Narkose. Der Harn wurde mittels Katheters entleert. Injiziert wurden 113 ccm mit 0.6519 g K, d. h. pr. Ko und Minute 0.3767 ccm mit 0.00217 g K (s. Tab. S. 208).

In diesem Versuche zeigt die Harnabsonderung einen ungewöhnlichen Verlauf. Erst nachdem die Infusion 1½ Stunden gedauert hat, entsteht starke Diurese. Nach dem Aufhören der Infusion gewahrt man kein Sinken der Harnmenge, diese bleibt lange Zeit

	Harn in ccm in 30 Min.	K		Na		Cl		Auf 1 Äq. Na kommen	
		in 30 Min. in g	%	in 30 Min in g	%	in 30 Min. in g	%	Äq. K	Äq. Cl
9 h — 11 h 10 m	3,0	0,0046	0,153	0,0038	0,126	0,0078	0,260	0,73	1,34
11 h 10 m Inj. beginnt									
11 h 10 m — 11 h 40 m	1,6								
11 h 40 m — 12 h 10 m	3,2	0,0334	0,935	0,0073	0,205	0,0405	1,13	2,69	3,61
12 h 10 m — 12 h 40 m	5,9								
12 h 40 m — 1 h 10 m	21,3	0,0903	0,424	0,0323	0,152	0,1191	0,559	1,65	2,40
1 h 10 m Inj. hört auf									
1 h 10 m — 1 h 40 m	29,1	0,0772	0,265	0,0316	0,109	0,1141	0,392	1,44	2,35
1 h 40 m — 2 h 10 m	19,3	0,0555	0,288	0,0356	0,184	0,1049	0,543	0,92	1,92
2 h 10 m — 2 h 40 m	25,1	0,0519	0,207	0,0340	0,136	0,0928	0,370	0,90	1,77
2 h 40 m — 3 h 10 m	17,3	0,0305	0,167	0,0296	0,162	0,0750	0,411	0,61	1,65
3 h 10 m — 3 h 40 m	19,2								
3 h 40 m — 4 h 10 m	22,2	0,0234	0,105	0,0348	0,157	0,0751	0,338	0,40	1,40
4 h 10 m — 4 h 40 m	15,2	0,0160	0,095	0,0190	0,112	0,0422	0,250	0,50	1,44
4 h 40 m — 5 h 10 m	18,7								
5 h 10 m — 7 h 10 m	6,8	0,0128	0,188	0,0128	0,188	0,0301	0,443	0,59	1,53
18./9. 7 h 10 m p. m. — 19./9. 1 h 10 m p. m.	1,46	0,0063	0,431	0,0016	0,110	0,0047	0,332	2,32	1,91

hindurch hoch, jedoch während der verschiedenen Zeiträume stark schwankend.

Während der ersten 1½ Stunden der Infusionsperiode ist die durchschnittliche Diurese nur wenig größer als während der Normalperiode. Dagegen sieht man eine enorme Zunahme des prozentigen K-gehalts des Harns. Diese Erscheinung, die übrigens häufig während des ersten Teils der Infusionsperiode beobachtet wird, läßt sich durch die Annahme einer Sekretion leicht erklären, mit der Ansicht von einer Filtration und Rückresorption aber sehr schwer in Einklang bringen, es sei denn, man wolle annehmen, die Rückresorption sei eine Größe, die innerhalb eines kurzen Zeitraums stark variieren könne — eine Annahme, welche die Anhänger der Filtrationslehre, wie in der Einleitung entwickelt, aber gerade nicht hegen. Die letzte halbe Stunde der Infusionsperiode wird bei Berechnung ganz ähnliche Verhältnisse darbieten wie in den bereits besprochenen Versuchen (siehe die Tabelle S. 210). Während der ersten halben Stunde nach dem Aufhören der Infusion, 1 h 10′—1 h 40′, steigt die Diurese um ca. 37 Proz. Man sollte hier im Vergleich mit der zunächst vorhergehenden Periode ein Steigen der Natriummenge erwarten, findet statt dessen aber ein geringes Sinken. Daß dies nicht von einer Natriumarmut des Organismus herrührt, zeigt die folgende Periode 1 h 40′—2 h 10′. Während dieser nimmt die Menge des Harns um ca. ein Drittel ab. Zugleich wird man finden, daß die Kaliummenge

im Vergleich mit der vorhergehenden Periode vermindert worden ist, die Natriummenge dagegen um ca. 13 Proz. zugenommen hat. Der Filtrationstheorie zufolge müßte man — namentlich während der zuletzt genannten Perioden, wo das Tier keinem Eingriffe unterworfen ist — zweifelsohne erwarten, daß die Menge des K und die des Na im Harne bei gesteigerter Harnflut steigen und bei verminderter sinken würden. Es scheint mir, daß diese Beobachtungen mit der Filtrationstheorie in deren jetziger Gestalt unvereinbar sind.

In diesem Versuche wurde außer K und Na auch Cl bestimmt. Es erweist sich, daß das Chlor ebensowenig wie die Metalle der Forderung der Filtrationstheorie, mit gesteigerter und verminderter Diurese zu steigen und zu sinken, genügt. 1 h 40′—2 h 10′ beträgt die Diurese 19.3 ccm, und es werden 0.1049 g Cl ausgeschieden. Während der folgenden halben Stunde beträgt die Diurese 25.1 ccm, es werden aber nur 0.0928 g Cl ausgeschieden. Die Harnmenge nimmt mithin um 30 Prozent zu, die Chlormenge dagegen um 11 Prozent ab.

In der letzten Rubrik der Tabelle ist mit Bezug auf jede einzelne Bestimmung ausgerechnet, wieviele Äquivalente K und Cl sich im Verhältnis zu 1 Äq. Na im Harn vorfinden. Man wird sehen, daß die Summe aus K- und Na-äquivalenten von Anfang der Injektion an fast genau der Anzahl der Cl-äquivalente entspricht. Der Versuch zeigt, daß man selbst während starker Diurese aus dem Chlorgehalt des Harns durchaus keinen Schluß auf dessen Natriumgehalt ziehen kann.

Die Ergebnisse meiner Versuche lassen sich schwerlich ohne Zwang gemäß der modernen Filtrations-Rückresorptionslehre erklären. Will man der Rückresorption einen entschieden sekretorischen Charakter beilegen und annehmen, dieselbe könne im Laufe sehr kurzer Zeiträume sich gänzlich verändern, so daß das Mengenverhältnis und die absoluten Mengen der verschiedenen zurückresorbierten Stoffe völlig verändert würden, so lassen diese Versuche sich selbstverständlich — wie alle anderen — mittels Filtration und Rückresorption erklären. Dann muß man aber darüber im reinen sein, daß gleichzeitig alle bisher für die Richtigkeit der Theorie geführten Beweise durchaus bedeutungslos werden, und man wird sich dann auch nicht leicht zu denken vermögen, wie solche Beweise sich überhaupt sollten führen lassen.

Es fiel Heidenhain und anderen Forschern schwer, sich zu denken, daß unter normalen Verhältnissen 34/35 der in den Glomeruli

filtrierten Flüssigkeit rückresorbiert würden. Man hat versucht, diesem Argument den Stachel zu benehmen, indem man die Zahlen reduzierte und sich die Möglichkeit dachte, daß ein Teil des Harnstoffes durch Sekretion ausgeschieden würde. Um meine Versuche nach der Filtrationstheorie zu erklären, muß man erstens annehmen, daß die Kaliumsalze gar nicht oder nur äußerst schwierig rückresorbiert werden können, und ferner, daß nicht nur unter normalen Verhältnissen, sondern auch während stark gesteigerter Harnflut Flüssigkeitsmengen zurückresorbiert würden, welche die abgesonderte Harnmenge bei weitem (um das 13—23fache) übersteigen. In der folgenden Tabelle finden sich hinsichtlich der verschiedenen Versuche angeführt: 1. die Harnmenge pr. 30′ während der stärksten Diurese, 2. um wie vielmal diese größer ist als die in der Normalperiode während desselben Zeitraums abgesonderte Harnmenge, 3. bis 4. die minimalen Werte der im Sinne der Filtrationstheorie „filtrierten“ und „zurückresorbierten“ Flüssigkeitsmengen, 5. das Verhältnis zwischen der während stärkester Diurese ausgeschiedenen Harnmenge und der „zurückresorbierten“ Menge Wassers.

Versuch	Zeit	A Harn pr. 30 m in ccm	Zunahme im Vergleich mit der Normalperiode	„Filtriert“ pr. 30 m in ccm	B „Rückresorbiert“ pr. 30 m ccm	A : B
VI	3 h 30 m — 4 h 15 m	21,6	36 fach	475,2	453,6	1 : 21
VII	2 h 56 m — 3 h 26 m	24,9	6 „	445,7	420,8	1 : 17
VIII	2 h 20 m — 2 h 50 m	12,8	17 „	311,0	298,2	1 : 23
IX	1 h 30 m — 2 h	14,9	7 „	341,2	326,3	1 : 22
X	2 h — 3 h	15,8	26 „	232,3	216,5	1 : 14
XI	12 h 40 m — 1 h 10 m	21,3	7 „	300,3	279,0	1 : 13

Daß eine Rückresorption derartiger Flüssigkeitsmengen, wie die Tabelle zeigt, sollte während starker Diurese vorgehen können, ist durchaus unwahrscheinlich. Und man muß bedenken, daß die in der Tabelle für „rückresorbierte Flüssigkeit“ angeführten Zahlen Minimalwerte sind, indem man bei der Berechnung davon ausging, daß die Kaliumsalze überhaupt nicht „rückresorbiert“ worden seien.

Es scheint mir indes, daß es den Anhängern der Filtrationstheorie sehr schwer fallen muß, die Annahme zu machen, daß die Kaliumsalze nur äußerst schwierig aus den Harnkanälchen rückresorbiert werden. Der einzige Grund, den man für diese Annahme zu geben vermöchte, ist der, daß die Theorie

es so erfordert, denn mit Bezug auf alle anderen untersuchten Objekte ist die Diffusibilität der Kaliumsalze sicherlich nicht geringer als die der Natriumsalze. Man kann, wie mir scheint, aber nicht wohl den Weg einschlagen, daß man den Harnkanälchen derartige Eigenschaften beilegt und annimmt, sie seien imstande, Gesetzen gemäß, die sonst durchaus keine Analogie im Organismus finden, einige der Bestandteile des Harns mit Leichtigkeit, andere dagegen nur mit Schwierigkeit zurückzuresorbieren, nur weil eine Theorie es so erheischt, und zwar namentlich nicht, wenn diese Theorie nicht eine ganz überwiegende Wahrscheinlichkeit für sich hat und sich nicht auf unwiderlegliche Tatsachen stützt, die sich nicht von anderen Gesichtspunkten aus erklären lassen. Man kann aber keineswegs behaupten, daß dies mit der Filtrationstheorie der Fall ist.

Als ein starkes Argument gegen die ganze Filtrations-Rückresorptionslehre betrachte ich auch die Ergebnisse meiner Untersuchungen über die sekundäre Diurese. Es erwies sich, daß während der sekundären Diurese die Chlormenge des Harns abnahm, obschon die Tiere chlorreicher waren, und daß auch die Kaliummenge abnahm, obgleich die Tiere kaliumreicher waren als während der Normalperiode. Auch die Natriummenge erwies sich gewöhnlich als vermindert, obgleich man nach dem gegebenen Futter annehmen sollte, daß die Tiere reichliche Mengen von Natriumsalzen enthalten hätten.

Der Filtrationstheorie zufolge müßten während der Perioden nach dem Aufhören der Infusion die Kalium- und Natriummengen des Harns sich bei Schwankungen der Menge des Harnwassers in derselben Richtung bewegen, und zwar alle beide bei gesteigerter Diurese anwachsen, bei verminderter aber abnehmen. Dies war nicht der Fall (siehe z. B. Versuch XI).

Endlich zeigen meine Versuche mit Entschiedenheit, daß man auf Bestimmungen der Säurekomponenten des Harns allein nichts Zuverlässiges mit Bezug auf die Rückresorption begründen kann. Sollte dies zulässig sein, so müßte die Diffusibilität der Säurekomponenten für die vermutete Rückresorption der Salze der maßgebende Faktor sein, die Metallkomponenten müßten sich bei diesem Vorgange durchaus passiv verhalten. Die Filtrationstheorie muß indes nach meinen Versuchen annehmen, daß die Kaliumkomponente nur sehr schwierig rückresorbiert werde. Hierdurch muß aber die angenommene Rückresorption der Säurekomponenten in einer Weise beeinflußt werden, deren Einzelheiten sich wohl kaum überblicken

lassen. Namentlich wird dies eine Rolle spielen, wo von einer „leicht resorbierbaren" Komponente wie Cl die Rede ist, und welche Bedeutung dies hinsichtlich des Chlorgehalts des Harns erhalten kann, ist z. B. aus der Analyse I, S. 189, des Harns eines heugefütterten, normalen Kaninchens ersichtlich. Hier fand man für 1 Äq. Na 5.98 Äq. K und 3.96 Äq. Cl. Will man dieses Resultat vom Gesichtspunkte der Rückresorption aus betrachten, so hat man gewiß anzunehmen, daß das Vorhandensein der überwiegenden Menge Chlors vom Kaliumgehalt des Harns herrühre, wogegen die „leichte Resorbierbarkeit" des Chlors sich hier gar nicht geltend machen wird. Ganz ähnliche Betrachtungen lassen sich an den Diureseversuch XI knüpfen.

Den angeführten Betrachtungen zufolge bin ich nicht imstande, mit den Anhängern der Filtrationstheorie anzunehmen, die Salze des Harns würden dadurch herbeigeschafft, daß in den Glomeruli eine Flüssigkeit filtriert werde, die hinsichtlich der Salze dieselbe Zusammensetzung habe wie das Plasma, und daß der weit überwiegende Teil dieser Salze mittels einer Sekretion zurückresorbiert werde. Ich muß mich denjenigen Untersuchern anschließen, die — auf ganz anderen Wegen als ich — zu der Ansicht gelangten, daß die Salze des Harns mittels einer Sekretion ausgeschieden werden, indem ich unter „Sekretion" natürlich nur einen Prozeß verstehe, den wir zur Zeit nicht durch bekannte physikalische Gesetze zu erklären vermögen.

Es möchte vielleicht als eine sonderbare Annahme erscheinen, daß die Salze des Harns mittels einer Sekretion ausgeschieden werden sollten, wären uns keine anderen echten Sekrete bekannt, in denen die Salze in ganz anderen Mengenverhältnissen auftreten als im Plasma. Dies ist aber ja z. B. mit der Milch der Fall. So fand Bunge[1]) durch Analyse der Milch 9 verschiedener Kühe:

	Maximum	Minimum
K	0.177 %	0.145 %
Na	0.050 %	0.028 %

Für je 1 Äq. Na fand er bei den genannten Untersuchungen 1.7—3.8 Äq. K, während anzunehmen ist, daß das Plasma für je 1 Äq. Na 0.04 Äq. K enthielt. Die Zellen der Milchdrüse sind also imstande, ein Sekret abzusondern, welches Kalium und Natrium in stark schwankenden Mengen enthält, und zwar in ganz anderem Verhältnisse als demjenigen, in welchem diese Stoffe im Plasma

1) Zeitschrift f. Biologie. Bd. 10, S. 310.

vorkommen. Die Kaliummenge der Milch steigt im Verhältnis zur Natriummenge, wenn den Tieren kaliumreiches Futter zugeführt wird (Bunge).

Am Harn finden wir ebenfalls, daß Kalium und Natrium in stark schwankenden Mengen auftreten, und das Verhältnis zwischen den vorhandenen Mengen ist von dem im Plasma gefundenen weit verschieden. Die ausgeschiedenen Mengen schwanken je nach dem größeren oder geringeren Gehalt des Futters an den genannten Metallen, ein Faktor, der auf die Zusammensetzung des Plasmas wohl keinen nachweisbaren Einfluß übt. Überdies ist es außer allen Zweifel gesetzt, daß in der Niere echt sekretorische Vorgänge stattfinden — und dies wird denn ja auch nicht von den Anhängern der Filtrationstheorie bestritten, deren die meisten auch anzunehmen scheinen, daß die Rückresorption der Salze mittels einer Sekretion geschehe, wenn dieser auch ein etwas anderer Name wie z. B. „eine aktive Tätigkeit der Epithelien" oder dgl. gegeben wird. Auf Grundlage des in dieser Abhandlung Entwickelten erscheint es mir indes als die natürlichste Annahme, daß die Salze des Harns mittels eines sekretorischen Prozesses ausgeschieden werden. Daß meine Versuche — im Gegensatz zu denen verschiedener anderer Untersucher — in dieser Richtung deuten, rührt vielleicht davon her, daß ich zur Injektion isotonische Lösungen anwandte, während die meisten anderen Untersucher stark hypertonische Lösungen benutzten. Unmöglich ist es nicht, daß die Injektion derartiger Lösungen die normale Funktionsweise der Niere in wesentlichem Grade ändern könnte.

XIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut zu Zürich.

Ueber das Verhalten des Coffein im Tierkörper mit Rücksicht auf die Angewöhnung.

Von

D. Gourewitsch, Moskau.

Das chemische Verhalten des Coffeïn im Tierkörper ist namentlich durch die Untersuchung von Albanese[1]) aufgeklärt worden, wobei festgestellt worden konnte, daß bei der Tierpassage zum Teil eine Entmethylierung des Coffeïns stattfindet. Versuche im hiesigen Institut hatten gelegentlich ergeben, daß Personen, welche gewohnheitsmäßig größere Mengen von geröstetem Kaffee zu sich nehmen, eine Angewöhnung an das Coffeïn zu erleiden scheinen, sodaß sie nicht mehr in der gewöhnlichen Weise auf das Gift reagieren, sondern im Gegenteil an Stelle der sonst erregenden Wirkung sogar eine mehr depressive erkennen lassen. Es stimmt mit der allgemeinen Erfahrung über Angewöhnung an Gifte, daß solche Personen auch beim Kaffee die Dosen erhöhen müssen, wenn sie überhaupt noch die gewünschte psychisch erregende Einwirkung an sich verspüren wollen. Es scheint hiernach also auch beim Kaffee eine wirkliche aktive Immunität bis zu einem gewissen Grade durch den gewohnheitsmäßigen Gebrauch erworben werden zu können, und dieser Umstand veranlaßte mich zu untersuchen, wie in einem solchen Falle sich wohl das Coffeïn im Körper verhalten würde. Durch die Untersuchungen von Faust[2]) und Cloetta[3]) ist festgestellt, daß bei der Angewöhnung an das Morphin eine Zerstörung desselben im Tierkörper zustande kommt und war es daher naheliegend zu untersuchen, wie in dieser Hinsicht sich das Coffeïn verhalten werde. Die Voraus-

---

1) Albanese, dieses Archiv, Bd. 35.
2) Faust, dieses Archiv, Bd. 44.
3) Cloetta, dieses Archiv, Bd. 50.

setzung dabei war natürlich, daß es gelinge beim Tier eine wirkliche Angewöhnung an das Gift zu erzielen. Hierüber sind Versuche meines Wissens in größerem Maßstab noch nicht ausgeführt worden. Wie Cloetta bei seinen Experimenten mit Morphin habe ich auch zu den vorstehenden Untersuchungen mich nicht auf eine einzelne Tierspezies beschränkt, sondern die einschlägigen Verhältnisse an Ratten, Kaninchen und Tauben geprüft.

Zunächst handelte es sich darum festzustellen, welches die sicher letale Dosis für die einzelnen Tiere sei. Im allgemeinen scheint man anzunehmen, daß für Kaninchen 0,5 gr Coffeïn pro kg Körpergewicht nötig seien, um sicher den Tod herbeizuführen, für Ratten und Tauben scheinen keine bestimmten Angaben vorzuliegen. Da nun oftmals die Empfindlichkeit der Tiere wechselt je nach der Rasse und der Landesgegend, so habe ich es vorgezogen die Frage der Giftempfindlichkeit an dem für mich in Betracht kommenden Material ganz von neuem zu untersuchen.

A. Versuche mit Kaninchen:

Kaninchen, 1800 g, erhält um 2 Uhr nachmitags 0.4 g Coffein subcutan; das Tier stirbt während der Nacht,

Kaninehen, 2050 g, erhält von einer 10 proz. Lösung von Coffeinumnatriosalicylicum 4 ccm subcutan, was keine Wirkung zur Folge hat.

Kaninchen, 2600 g, erhält 6 ccm der betreffenden Lösung subcutan, ebenfalls ohne Erfolg.

Kaninchen, 2700 g, bekommt 7 ccm der Lösung, ebenfalls ohne Einwirkung.

Kaninchen, 2050 g, bekommt 9 ccm der Lösung = 0.45 g Coffein, Tod innert 6 Stunden.

Um festzustellen wie die Giftwirkung sich gestalte bei wiederholter Injektion, wurden folgende Versuche ausgeführt:

Kaninchen, 2600 g, bekommt während 3 Tagen je 6 ccm der Lösung subcutan, worauf der Tod am 4. Tage eintritt.

Kaninchen, 2080 g, erhält während 2 Tagen je 7 ccm der Lösung injiciert; Tod am 3. Tag.

Es ergibt sich demnach, daß Kaninchen von über 2000 gr durch eine einmalige Injektion von 0,4—0,5 gr reinen Coffeins getötet werden, und daß bei wiederholter Einspritzung schon eine wesentlich kleinere Dosis genügt, was natürlich bei der Frage der Angewöhnung ganz besonders zu berücksichtigen ist.

B. Versuche mit Ratten:

Ausgewachsene Ratte bekommt 2 ccm der 10 proz. Lösung von Coffein natriosalicylicum subcutan, Tod nach 2 Stunden.

Ausgewachsene Ratte bekommt 1 1/2 ccm derselben Lösung, Tod nach 2 Stunden.

Ausgewachsene Ratte bekommt 1 1/2 ccm derselben Lösung, Tod nach 3 Stunden.

C. Versuche mit Tauben:

Taube erhält 2 ccm der Lösung, Tod nach 2 Stunden,
" " 2 " " " " " 1 1/2 "
" " 1 1/2 " " " " " 2 1/2 "
" " 1 " " " " " 8 "

Aus diesen Versuchen ergibt sich also, daß für Ratten sowie auch für Tauben bereits eine Dosis von 1—1 1/2 ccm der 10prozentigen Lösung genügt, um den Tod des Tieres innert kurzer Zeit herbeizuführen.

Nachdem diese Tatsachen festgestellt waren, handelte es sich zunächst darum zu prüfen, ob überhaupt beim Tier eine Angewöhnung in dem Sinne möglich ist, daß größere Dosen als die letalen ertragen werden. Es wurden daher Exemplare der 3 erwähnten Tierarten während längerer Zeit mit Coffeïn unter allmählicher Steigerung der Dosen injiziert, wobei bei den Kaninchen mit 1 ccm der Lösung begonnen wurde, bei den Ratten und Tauben mit je 1/2 ccm. Die Steigerung wurde sehr langsam durchgeführt, um plötzliche Todesfälle möglichst zu vermeiden. Es zeigte sich dabei, daß es tatsächlich möglich ist, eine erhebliche Angewöhnung zu erzielen, indem es gelang bei sämtlichen Tieren diejenige Dosis mit den *täglichen* Injektionen zu erreichen, die bei *einmaliger* Anwendung ein normales Tier tötet.

Es handelt sich nun hauptsächlich darum festzustellen, ob bei dieser Angewöhnung eine Zerstörung des Giftes ursächlich oder überhaupt beteiligt sei; es mußte also zunächst eine Methode gesucht werden, die gestattete annähernd quantitativ das in den Organen allenfalls vorhandene Coffeïn wieder zu gewinnen. Nach einigen Orientierungen hat sich folgendes Verfahren am besten bewährt:

Zu 100 g Blut werden 0.200 g Coffein. pur. gelöst zugegeben, mit dem 4fachen Volumen Wasser verdünnt, schwach mit Essigsäure angesäuert und kräftig aufgekocht. Der Niederschlag wird mit kochendem Wasser gut ausgewaschen, die Filtrate mit ca. 100 ccm Bleiessig und etwas NH_3 versetzt und nach Absetzen der klaren Flüssigkeit wird der Niederschlag auf dem Filter mit heißem Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wird mit H_2S entbleit und mit heißem Wasser auch hier gut ausgewaschen. Nach Entfernung des überschüssigen H_2S wird das Filtrat auf ca. 30 ccm eingedampft

und im Überschuß versetzt mit einer Lösung aus: Chloroform 1, Äther 1, Alkohol 3, bis kein Niederschlag mehr entsteht, filtriert und mit derselben Lösung nachgewaschen. Das kaum gefärbte Filtrat wird zum Sirup eingedampft, eine Spur NH_3 zugesetzt und mit ca. 10 ccm heißen Wassers aufgenommen und diese Lösung kräftig mit Chloroform ausgeschüttelt. Den Chloroformrückstand behandelt man zur Entfernung kleiner Fettmengen mit Petroläther und löst ihn dann in einem Gemisch von Benzol und Chloroform 1 : 1 auf und läßt in einem Waggläschen langsam verdunsten. Es verbleibt dann das Coffein in Form der charakteristischen Nadeln und wurden auf diese Weise von den 0.2 g wiedergewonnen: 0.197 g.

Zunächst prüfte ich das Verhalten normaler überlebender Organe gegenüber Coffein.

a) Versuche an Kaninchen.

Normales Kaninchen durch Verbluten getötet; Hirn 9 g in toto, von der Leber 10 g werden sorgfältig zermahlen, mit 0,9 proz. NaCl-Lösung versetzt, und nach Zusatz von je 0.1 g Coffein. pur. in Kölbchen gebracht und bei 40° im Wasserbad während 4 Stunden Sauerstoff durchgeleitet. Dann werden die ausgespülten Massen aufgekocht und wie oben beschrieben auf Coffein verarbeitet.

Wiedergefunden: Hirn = 0.102 g
Leber = 0.104 g und als Coffein identifiziert.

Dieser Versuch wurde wiederholt, indem noch je 10 g Muskelsubstanz und Nierenbrei verwendet wurden und auch wieder jedes Kölbchen mit 0.1 g Coffein beschickt. Nach 4stündigem Sauerstoffdurchleiten wurden

Wiedergefunden: Hirn = 0.101 g
Leber = 0.094 g
Muskel = 0.103 g
Niere = 0.098 g

Es ergibt sich aus diesen beiden Versuchen, daß die Organe normaler Tiere in Vitro unter O-Zufuhr nicht imstande sind, Coffein zu zerstören.

Bei den immunisierten Tieren mußte die Frage in 2facher Richtung studiert werden; erstens handelte es sich darum nachzuweisen, ob bei der Immunisierung in einzelnen Organen Aufstapelung von Coffein vorkommt oder nicht und ob die immunisierten Organe sich bezüglich Zerstörungsfähigkeit anders verhalten als die normalen, entsprechend den Verhältnissen bei der Morphiumvergiftung.



Kaninchen, 2800 g, wird vom 5. 4. bis 23. 6. eingespritzt; es wurde mit 0.1 Coffein.-natr.-salicyl. begonnen und diese Dosis allmählich bis auf 0.9 g gesteigert, sodaß also das Tier täglich die sicher letale Dosis erhielt.

Nachdem das Tier 2 Tage lang nicht eingespritzt worden, wird es durch Verbluten getötet. Es wurden untersucht: Hirn, Leber, Niere, Muskel fein zermahlen, je 10 g mit 0.1 Coffein. pur. versetzt und während 4 Stunden O. durchgeleitet im Wasserbad. Ferner wurden 10 g Leber und 10 g Muskel direkt auf allfälligen Coffeingehalt analysiert.

Es ergaben sich hierbei folgende Zahlen:

Hirn (+ 0.1 g) = 0.201 g Coffein. pur.
Leber (+ 0.1 g) = 0.126 g „ „ Leber (ohne Zusatz) = 0.040 g
Niere (+ 0.1 g) = 0.152 g „ „
Muskel (+ 0.1 g) = 0.098 g „ „ Muskel (ohne Zusatz) = 0.055 g

Es ergibt sich daraus, daß bei dem seit 2 Tagen nicht mehr eingespritzten Tiere in allen untersuchten Organen Coffein vorhanden war, im Gehirn sogar in recht erheblichem Maße. Ob die in Leber und Muskel weniger gefundene Menge tatsächlich auf eine Zerstörung bei der Durchleitung mit O zurückzuführen ist, ließ sich bisher noch nicht entscheiden.

Kaninchen, 2500 g, wird genau in der gleichen Weise immunisiert, vom 5. 4. beginnend bis 11. 7. Die letzten 3 Wochen erhielt es täglich 0.9 g Coffein.-natr.-salicyl. Zwei Tage vor dem Verbluten erhielt es keine Injektion mehr. Von der Muskulatur werden 10 g direkte analysiert, 10 g werden unter Zusatz von 0.1 g Coffein. pur. mit Sauerstoff behandelt.

Wiedergefunden: Muskel (direkte) 0.028 g
„ (+ 0.1 g) 0.112 g

Die Leber wurde in toto analysiert: gefunden 0.146 g.

Kaninchen, 2850 g, vom 1. August bis 1. November immunisiert, erhielt die letzten 2 Wochen täglich 0.9 g Coffein.-natr.-salicyl. pro Dose. Die Injektionen 2 Tage vor dem Verbluten ausgesetzt.

Gefunden in der ganzen Leber (101 g) = 0.162 g Coffein. pur.
„ „ den beiden Nieren (18 g) = 0.058 g „ „
„ „ den Wadenmuskeln (20 g) = 0.185 g „ „
„ im Gehirn (9 g) = 0.233 g „ „

Kaninchen, 3200 g, wurde vom 1. August bis 18. November (110 Tage lang) eingespritzt. Die letzten drei Wochen täglich 0.9 g Coffein.-natr.-salicyl. p. Dose. 4 Tage vor dem Verbluten wurden die Injektionen ausgesetzt. Zu je 10 g Leber und Muskel werden wieder 0.1 g Coffein. pur. zugesetzt und im Wasserbad 4 Stunden Sauerstoff durchgeleitet; die übrigen Analysen werden direkt an den Organen ausgeführt ohne Coffeinzusatz.

Wiedergefunden:	Leber	10 g	(+ 0.1 g Coffein)	= 0.206 g
	Muskel	10 g	(+ 0.1 g „)	= 0.177 g
	Leber	10 g	(direkte)	= 0.120 g
	Muskel	10 g	„	= 0.071 g
	Nieren	19 g	„	= 0.073 g
	Gehirn	9 g	„	= 0.214 g

Die Fähigkeit der Organe immunisierter Tiere in vitro Coffein zu zerstören, scheint nach den vorliegenden Versuchen in geringem Maße bei Leber und Muskel vorhanden zu sein, bei den anderen Organen (Gehirn) war wegen ihrer zu geringen Menge eine Kontrollprüfung nicht möglich. Groß ist aber jedenfalls diese Fähigkeit nicht, da in den Organen eigentlich ganz erhebliche Mengen aufgestapelten Coffeins wieder gefunden wurden, die ja innerhalb der zwei Tage, wo nichts eingespritzt wurde, auch der Zerstörung hätten anheimfallen müssen; ganz besonders auffallend ist der hohe Gehalt des Gehirns an Coffein und dieser Befund erscheint mit Rücksicht auf die ausgesprochene Zentralwirkung des Alcaloids ein sehr interessanter.

b) Versuche an Tauben.

Nicht immunisierte Taube von 272 g, erhält 10^{45} morgens 0.1 g Coffein. pur. eingespritzt. Tod 3^{45} nachmittags. Das Tier wird gerupft und dann in toto zerhackt, zermahlen und auf Coffein in der angegebenen Weise verarbeitet. Wiedergefunden 0.097 g Coffein.

Nicht immunisierte Taube von 261 g erhält um 10^{h} vormittags 0.1 g Coffein. pur. Tod 2^{h}. Das ganze Tier wie oben auf Coffein analysiert: Wiedergefunden 0.104 g Coffein.

Taube von 300 g erhält vom 1. August ab während 77 Tagen täglich $^1/_2$ ccm der 5 proz. Lösung von Coffein.-natr.-salicyl.; nach und nach wird die Dosis bis auf 3 ccm gesteigert, sodaß das Tier also auch täglich die sicher letale Dosis erhält. Nachdem 14 Tage lang diese Menge eingespritzt worden, wurden am 15. Oktober die Injektionen ausgesetzt und dann das Tier 2 Tage später getötet; in der üblichen Weise wurde es in toto auf Caffein analysiert: Wiedergefunden: 0.204 g.

Taube von 240 g erhält vom 1. August ab während 82 Tagen täglich mit $^1/_2$ ccm die 5 proz. Lösung beginnend, zuletzt 3 ccm; somit ebenfalls die letale Dosis. Es wurden am 20. Oktober die Injektionen für 2 Tage ausgesetzt; am 23. Oktober bekommt die Taube nochmals 0.1 Coffein. pur. am Abend, am Morgen tot aufgefunden. Wiedergefunden: 0.243 g Coffein.

Es ergibt sich somit, daß normale Tauben nicht imstande sind, Coffein zu zersetzen und daß bei der Angewöhnung trotz einer erheblichen erworbenen Immunität eine gesteigerte Zerstörungsfähigkeit auch nicht vorzukommen scheint, indem selbst nach 2tägigem

Aussetzen der Injection noch Mengen von 0.204 g und 0.243 g (nach Abzug der Gabe von 0.1 g) wiedergefunden wurden, Mengen, die nach unseren früheren Angaben erheblich über der sicher letalen Dosis liegen.

c) Versuche mit Ratten.

Nicht immunisierte weiße Ratte erhält abends 0.15 g Coffein. pur. einspritzt, Tod in der Nacht. Nach Entfernung der Haut wird das Tier in toto analysiert: Wiedergefunden: 0.141 g Coffein.

Eine Ratte erhält vom 5. April ab 74 Tage tagelang täglich 1/2 ccm der 5 proz. Lösung von Coffein.-natr.-salicyl.; bis zum 18. Juni wird die Dosis langsam auf 3 ccm gesteigert, sodaß das Tier also ebenfalls täglich die letale Dosis erhält. Es wurden die Einspritzungen 2 Tage ausgesetzt und dann 0.15 g Coffein. pur. auf einmal eingespritzt. Tod in der Nacht. Bei der Analyse des Tieres wiedergefunden 0.171 g Coffein pur.

Eine weitere Ratte wurde genau in der gleichen Weise vom 21. April bis 2. Juli (73 Tage) immunisiert, dabei wurde ebenfalls eine Höchst-Dosis von 3 ccm der 5 proz. Lösung erreicht. Nachdem 2 Tage lang kein Coffein mehr verabreicht worden war, wurde das Tier getötet und analysiert: Wiedergefunden 0.009 g Coffein. pur.

Nach diesen Befunden scheint auch die normale Ratte Coffein nicht in nennenswerter Menge zu zerstören; bei immunisierten Tieren dagegen scheint eine größere Fähigkeit hierfür vorzuliegen, ohne daß aber, wie ich noch speziell erwähnen möchte, die Immunität der Tiere deswegen eine solidere gewesen wäre als z. B. bei den Tauben.

Mit Rücksicht auf den Umstand, daß bei den immunisierten Kaninchen so außerordentlich große Mengen Coffein im Gehirn aufgefunden wurden, Mengen, die gleiche Verhältnisse vorausgesetzt auf das menschliche Gehirn umgerechnet ca. 25 g Coffein pur. ergeben würden, war es von Interesse zu sehen, ob auch bei normalen Tieren sich in vitro eine diesem Verhalten entsprechende höhere Adsorptionsfähigkeit des Gehirns für Coffein geltend mache.

Kaninchen, durch Verbluten getötet, Hirn 9 g, Nieren, Leber und Muskel je 10 g werden fein zermahlen mit je 0.1 g Coffein. pur. und 50 ccm NaCl-Lösung versetzt und 2 Std. im Wasserbad bei 38° geschüttelt, dann rasch centrifugiert und die Niederschläge und Sera getrennt analysiert.

Wiedergefunden	Hirn-Niederschlag	0.048 g	Hirn-Serum	0.050 g
	Muskel- "	0.024 g	Muskel- "	0.070 g
	Niere- "	0.025 g		
	Leber- "	0.010 g		

Es scheint hiernach, daß dem Gehirn des nicht an Coffein gewöhnten Tieres auch in vitro eine höhere Bindungsfähigkeit für Coffein zukommt als den anderen Geweben.

Berücksichtigen wir am Schlusse dieser Untersuchung unsere Fragestellung: Wie verhält sich das Coffein bei der chronischen Intoxikation im Organismus, so ist darauf zu erwidern, daß jedenfalls eine gewisse Immunität erzielt werden kann, indem die sicher letal wirkende Dosis täglich eingespritzt werden konnte. Diese Immunität geht aber nicht soweit, wie dies beim Morphin der Fall ist. Die Ursache dieser Angewöhnung kann nicht in einer vermehrten Zerstörungsfähigkeit der Gewebe gegenüber dem Coffein ihre Ursache haben, denn es werden in den Organen der mit Coffein immunisierten Tiere ganz erhebliche Mengen von Coffein wiedergefunden und zwar auch dann, wenn die Injektionen 2 Tage lang sistiert worden sind. Da nach den orientierenden Versuchen ca. 0.05—0.07 g reines Coffein für eine Taube letal sind, so würden demnach die gefundenen Werte von 0.204 g und 0.243 g ca. der 4fachen letalen Dosis entsprechen. Die Gesamtanalyse der Ratten und Tauben läßt aber noch keinen Schluß zu bezüglich einer höheren Giftfestigkeit der besonders für Coffein empfindlichen Organe (Hirn und Muskel), da ja möglicherweise die gefundenen Mengen in unwirksamer Form in der Leber oder an anderen Orten aufgestapelt sein konnten. Die Untersuchung der einzelnen Organe der immunisierten Kaninchen hat nun aber die höchst beachtenswerte Tatsache gezeitigt, daß gerade das Gehirn ganz enorme Mengen von Coffein beherbergt und daß auch in den Muskeln sich bedeutende Depots befinden müssen, sodaß also nichts anderes übrig bleibt als an eine activ erworbene Zellimmunität zu denken, wobei die Hauptmasse des Giftes gerade in dem Organ sich findet, das pharmakodynamisch am meisten auf die Wirkung desselben reagiert. Da die Centrifugirversuche am normalen Tier schon eine erhöhte Adsorptionsfähigkeit des Gehirns für Coffein ergeben haben, so darf man wohl die großen im Gehirn der immunisierten Tiere wiedergefundenen Mengen in dem Sinne interpretieren, daß mit der Angewöhnung auch die Neigung des Gehirns, Coffein anzuziehen, zugenommen hat. In dieser Hinsicht gleichen also die Resultate denjenigen, die Cloetta[1]) bei der Immunisierung mit Morphin erhalten; dagegen differieren sie einschneidend darin, daß beim Morphin mit dieser erhöhten Aufnahmefähigkeit eine erhöhte Zerstörung einhergeht, was beim Kaninchen und der Taube dem Coffein gegenüber nicht der Fall ist; bei der Ratte dagegen muß die Möglichkeit einer Zunahme der Zerstörungsfähigkeit offen gelassen werden.

---

1) l. c.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn.

Ueber die Zusammensetzung und Giftigkeit des Harzgases.

Von

C. Bachem.

Die Gelegenheitsursachen der Vergiftungen mit Kohlenoxyd und Kohlensäure sind in täglichen Leben und besonders in der modernen Technik in Fabrikbetrieben usw. so mannigfacher Art, daß der Arzt kaum in der Lage sein wird, gegebenen Falles immer sofort die Veranlassung der Vergiftung zu erkennen, zumal manche Gelegenheitsursachen aus naheliegenden Gründen der praktischen Arztewelt völlig unbekannt sind. Zu diesen rechne ich in erster Linie die Seltenheit derartiger Vergiftungen, die leider nur wenig in der Literatur publiziert zu werden pflegen. Und doch ist eine Kenntnisnahme der Gelegenheitsursachen sowohl für den praktischen Arzt als auch für den Toxikologen von Fach oft sehr erwünscht.

Eine Bereicherung dieser Kasuistik glaube ich in einer Harzgasvergiftung gefunden zu haben, die sich vor einigen Monaten in Köln-Nippes in einer Fabrik abspielte. Über die Herkunft dieser Gase sei folgendes gesagt:

Das Ausgangsprodukt ist ein vegetabilisches Harz, welches aus Nadelhölzern (Pinusarten) der Halbinsel Florida gewonnen wird. Durch Erhitzen an Ort und Stelle werden Wasser und Terpentinöl, fast vollständig entfernt. Das übrigbleibende Harz kommt, in Fässer verpackt, zu uns und besteht hauptsächlich aus dem Anhydrid der Abietinsäure $C_{19} H_{28} O_2$ und Pimarsäure $C_{20} H_{30} O_2$. Bei der trocknen Destillation gehen bei 160 0 die letzten Spuren Terpentinöl über. Außerdem geht anfangs die sog. Harzessenz über, die Abietinsäure, Kohlenwasserstoffe und Fettsäuren enthält, und auch saures Harzöl (Sauerwasser) genannt wird. Die Harzessenz dient zur Fabrikation von Schmiermitteln. Die höher übergehenden Anteile bestehen aus Terpenen und Phenolen und bilden das sog. „Harzöl“.

Bei der Destillation von amerikanischem Colophonium sollen nach Schultze (zitiert bei Tschirch[1]) entstehen:

2	Proz.	Sauerwasser
5	„	rohe Harzessenz
10	„	Leichtöl
58	„	Rohöl
5	„	Brandöl
2,5	„	Kohle (in der Retorte)
17,5	„	Gase und Verunreinigungen.

Die Gasentwicklung tritt während der ganzen Destillation auf, besonders beim Übergehen von roher Harzessenz und Leichtöl.

Diese Gase werden durch Rohre entfernt und entweder ins Freie geleitet oder dienen zu Feuerungszwecken. Ein derartiges Gasgemisch brennt mit heißer Flamme und wurde früher in einigen Städten (Paris, Frankfurt a. M.) als Leuchtgas verwandt[2]).

Nach Tschirch ist überall dort, wo Harz in großen Mengen billig zur Verfügung steht, die Herstellung von Harzgas durchaus lohnend. 1 kg amerikanisches Colophonium liefert 900 bis 950 Liter Harzgas. Dazu kommt, daß das Harzgas eine sehr hohe Leuchtkraft besitzt, sie übertrifft Steinkohlengas bedeutend und ist von den Verunreinigungen leicht durch Kalk zu befreien. Es enthält weder Ammoniak noch Schwefelwasserstoff.

Beim Reinigen eines zur Harzdestillation dienenden Kessels, war nach Entfernung des Harzöles usw. ein Arbeiter mit brennendem Licht von oben auf einer Leiter in das Innere gestiegen. Dabei erlosch die Lampe unter Explosion im selben Augenblick. Der Arbeiter fiel zu Boden und schien bereits nach einigen Augenblicken verunglückt zu sein. Einige Minuten später wurde er von seinen Genossen tot gefunden. Nach ärztlicher Aussage sollen sich keine erheblichen Brandwunden oder sonstige lebensgefährliche Verletzungen gezeigt haben. Der Unfall findet darin seine Erklärung, daß der Kessel zwar 36 Stunden lang leer gestanden hatte, jedoch war durch ein Versehen aus dem benachbarten im Betriebe befindlichen Behälter durch eine Rohrleitung Harzgas hineingedrungen.

Da ein solcher Fall, soviel ich weiß, in der toxikologischen Litteratur bisher noch nicht beschrieben worden ist, so hielt ich es für notwendig, der Ursache dieses Unfalls näher zu treten und die Zusammensetzung dieses Gasgemisches zu erforschen.

---

1) A. Tschirch, Die Harze und die Harzbehälter, 1906, Bd. 1, S. 675.

2) Liebig, Poggendorff und Wöhler, Handwörterbuch der reinen und angewandten Chemie. Bd. 3 S. 359. Braunschweig 1848.

Auf folgende Weise setzte ich mich in den Besitz des Gases. In den kleinen Schornstein, aus dem das Harzgas in sehr reichlicher Menge entströmt, wurde ein dicker Schlauch hinabgelassen, der oben in eine mit Wasser gefüllte Flasche von etwa 12 Liter Inhalt endigte. Durch langsames Ablassen des Wassers am Boden der Flasche wurde das Gas in den luftleeren Raum angesogen und zwar solange, bis nur noch wenig Wasser in der Flasche war. Dann wurde das Gefäß möglichst sorgfältig verkorkt und nach Bonn ins pharmakologische Laboratorium geschafft.

Das Harzgas stellt ein farbloses Gas dar, von unangenehmen, an Schwefelkohlenstoff oder Merkaptan erinnernden Geruch. Diese Eigenschaft ist es auch, die die Arbeiter bisheran vor leichtfertigem Einatmen gewarnt hat, denn sie geben an, daß den Rohren beim Öffnen des Hahns ein „widerlicher, betäubender" Geruch entströme. Auch scheint das Gas stark reizende Eigenschaften zu besitzen; so gab z. B. der das Gemisch in der Flasche herbeischaffende Diener an, daß er durch den Transport des etwa 4 m langen Schlauches (den das Harzgas beim Auffangen passiert und den er in der Seitentasche während einiger Stunden getragen hatte) eine leichte Bindehautentzündung sich zugezogen habe. Das Gasgemisch ist spezifisch schwerer als Luft, was aus der von dem chemischen Assistenten, Herrn Dr. Möckel und mir ausgeführten Analyse hervorgeht.

Analyse des Harzgases.

Die Analyse wurde mittels der von Hempel[1]) angegebenen Methode ausgeführt, welche zwar keine absolut genaue, aber dennoch für die Technik und für unsere Zwecke hinlänglich brauchbare Resultate liefert. Das Wesen dieser Methode setze ich bei meinen Lesern als bekannt voraus.

Zuerst wurden einige qualitative Vorproben angestellt; dabei ergab sich, daß Barytwasser durch nur wenig Harzgas einen dichten Niederschlag ausfallen ließ; reichliche Mengen Kohlensäure waren also anzunehmen. Auf Kohlenoxyd prüfte ich mit Blut und Tannin; beim Erwärmen der mit Harzgas gesättigten Flüssigkeit zeigte sich deutliche Rotfärbung des Gemisches, während die Kontrollprobe sich braun-grau verfärbte. Ehe zur quantitativen Bestimmung geschritten wurde, wurde das Acetylen qualitativ bestimmt und zwar durch Einleiten in ammoniakalische Kupferchlorürlösung. Ist C_2H_2 zugegen, so bildet sich, was für diese Reaktion charakteristisch ist, rotes Ace-

1) W. Hempel, Gasanalytische Methoden, Braunschweig 1890.



tylenkupfer. Acetylen konnte indessen nicht nachgewiesen werden. Ebensowenig war Blausäure vorhanden, auf welche mit der Berlinerblauprobe untersucht wurde. Desto reichlicher war Kohlensäure vorhanden, welche in der bekannten Weise durch Kalilauge absorbiert und quantitativ bestimmt wurde. Der Gehalt an CO^2 betrug bei den verschiedenen Harzgasproben (3 Analysen) 31,6 bis 54,2 Vol. Proz. Mit dem Reichtum an Kohlensäure hängt auch das hohe spezifische Gewicht des Harzgases zusammen, während die meisten anderen der aufgefundenen Gase ungefähr so schwer wie atmosphärische Luft sind.

Der Zusammensetzung und Herkunft des Harzes entsprechend, lag es nahe, anch schwere Kohlenwasserstoffe, besonders Aethylen in dem Gasgemisch anzunehmen. Zur Bestimmung dieser Verbindung wird der (CO_2-freie) Gasrest aus der Bürette in Kugeln mit rauchender Schwefelsäure geführt, deren eine mit Glasscherben gefüllt ist, um die absorbierende Oberfläche möglichst zu vergrößern. Der chemische Vorgang ist der, daß die Schwefelsäure das Aethylen zu Aethylensulfat bindet. Es ergab sich für die schweren Kohlenwasserstoffe ein Gehalt von 2,4—3,8 Vol. Proz. Ahnliche Werte für Aethylen erhielten Bunsen (2,38 Proz.) und Treadwell (3,6 Proz.) bei der Analyse des gewöhnlichen Leuchtgases.

Der Sauerstoffgehalt wurde durch Absorption mit Phosphorstücken ermittelt. Bei zwei Analysen ergab sich 0,0 Proz., bei einer dritten Harzgasprobe 2,5 Vol. Proz.

Von großem toxikologischen Interesse war die Frage nach der Anwesenheit des Kohlenoxyds. In der Tat gelang es, erhebliche Mengen davon nachzuweisen. Dies geschah durch Einleiten des Gasrestes in ammoniakalische Kupferchlorürlösung. Die Verbindung $Cu_2 Cl_2$ absorbiert in kurzer Zeit das CO vollständig. Bei den drei Proben schwankte die Analyse zwischen 10,6 und 39,1 Vol. Proz. CO.

Das nun noch in der Bürette vorhandene Gasgemisch konnte bestehen aus Methan, Wasserstoff und Stickstoff. Ein Teil des Gasrestes wurde, mit genügend Luft vermischt, in eine Explosionspipette geleitet, in welcher zwischen den zwei Enden von elektrischen Leitungsdrähten ein Funke überspringt, der das Methan zu Kohlensäure und Wasser, den Wasserstoff zu Wasser verbrennt. Durch Berechnung ergab sich ein Gehalt von 22,3 bis 23 Vol. Proz. Methan, Wasserstoff hingegen 0 Proz.

Der Rest des zum Schlusse noch vorhandenen Gases wurde, wie üblich als Stickstoff angesehen; er betrug 3,2—9,8 Vol. Proz.



und muß als Verunreinigung mit atmosphärischer Luft betrachtet werden, da Harz fast keinen Stickstoff enthält.

Die Differenzen in den einzelnen Analysen, welche zum Teil recht erheblich sind, finden ihre Erklärung in der verschiedenen Tageszeit, wo die Proben entnommen wurden; die Intensität der Gasentwicklung und Zusammensetzung ist nämlich verschieden im Verlauf des Destillationsvorgangs. Auch übt die Größe der Destillationsbehälter auf die Zusammensetzung des Harzgases einen Einfluß aus.

Ich lasse der Übersicht halber nochmals das Ergebnis zweier Harzgasanalysen folgen:

	I. Analyse:		II. Analyse:	
Kohlensäure	54,2	Proz.	31,6	Proz.
Schwere Kohlenwasserstoffe	2,4	"	3,8	"
Sauerstoff	0,0	"	0,0	"
Kohlenoxyd	10,6	"	39,1	"
Methan	23,0	"	22,3	"
Stickstoff	9,8	"	3,2	"
	100,0		100,0	

Die Zusammensetzung der Riechsubstanzen suchte ich in der Weise zu ermitteln, daß ich das Gas der Reihe nach durch Alkohol, Chloroform, Äther und Benzol leitete, um die Riechstoffe zu absorbieren. Jedoch gelang es nicht, offenbar infolge ihrer äußerst geringen Mengen, eine Reaktion mit diesen Substanzen zu erzielen.

Das spezifische Gewicht des Harzgases (No. 1) berechnet sich, laut obiger Analyse, zu etwa 1,17 (Luft = 1,00).

Anhangsweise will ich noch erwähnen, daß ich in der toxikologischen Literatur nur bei Eulenberg[1]) eine Zusammensetzung eines gereinigten (offenbar CO_2-freien) Harzgases fand. Es waren darin enthalten: ölbildendes Gas 8,13 Proz., Grubengas 28,71 Proz., Wasserstoff 43,38 Proz., Kohlenoxyd 18,78 Proz.

Von der schon aus der Analyse zu erwartenden Giftigkeit des Harzgases verschaffte ich mir Aufschluß durch einige

Tierversuche.

Hierzu benutzte ich Ratten, die ich dem giftigen Gase bis zum Auftreten deutlicher Vergiftungserscheinungen aussetzte.

1) H. Eulenberg, Die Lehre von den schädlichen und giftigen Gasen. Braunschweig 1865.

Versuch 1.

Unter eine etwa 2 Liter fassende Glasglocke wird eine 40 g schwere Ratte gesetzt und langsam in das Gefäß Harzgas eingeleitet. Nach 1 Minute ist das Tier bereits verendet. Die sofortige Sektion ergab die typischen Erscheinungen des Kohlenoxyd-Blutes.

Versuch 2.

Unter dieselbe Glocke wird eine Ratte von 75 g gesetzt. Alsdann wird, wie in Versuch 1, Gas eingeleitet, das jedoch infolge Durchleitens durch Kupferchlorür des Kohlenoxyds und durch Absorption mittels Kalilauge der Kohlensäure beraubt worden war. Selbst nach 10 Minuten langem Einleiten wird die Ratte nicht betäubt, sondern läuft munter unter der Glocke einher. Alsdann wird das Gefäß mit Kalilauge entfernt, und somit erhält das Harzgas minus Kohlenoxyd wieder freien Zutritt. Nach 3 Minuten langem Einleiten wird die Ratte, infolge der großen Kohlensäuremengen betäubt, erholt sich aber wieder schnell an der Luft und nach Einblasen von reinem Sauerstoff.

Versuch 3.

dient als Gegenversuch zu Versuch 2. Es wird jetzt Harzgas minus CO_2 eingeleitet. Bereits nach 1 Minute erlag die Ratte dem Gasgemisch und starb unter klonischen Zuckungen. Inhalation von reinem Sauerstoff war vergebens, bei der Sektion fand sich das „kirschrote" CO-Blut.

Versuch 4.

Die Verdünnung von Harzgas und Luft betrug nur 1 : 12; trotzdem wurde die 35 g schwere Ratte nach 3 Minuten betäubt, war aber nach weiteren 5 Minuten noch am Leben. Auch sie erholt sich alsbald an der Luft.

Versuch 5.

Kontroll-Versuch mit Bonner Leuchtgas. Eine Ratte von 200 g wird bei ziemlich starkem Einströmen von Leuchtgas in die Glocke in $^1/_2$ Minute betäubt, erholt sich aber nach Sauerstoffzufuhr.

Vielleicht erscheint der Einwurf berechtigt, die Tiere seien lediglich infolge Mangels an reinem Sauerstoff unter der Glocke verunglückt. Um diesem Einwand zu begegnen, mischte ich Harzgas mit etwa 30 Proz. reinem Sauerstoff. Bereits $^1/_4$—$^2/_3$ Liter dieses Gemisches lähmte (150 g schwere) Ratten unter der erwähnten 2 Liter-Glocke in kaum einer Minute. Diese Versuche wurden mit dem besonders CO-reichen Harzgas (Analyse II) angestellt.

Ein Mangel an Sauerstoff ist also nicht die Ursache der Vergiftung, da die Tiere in der über 30 Proz. O enthaltenden Luft ebenso schnell umkamen.

Erklärung der Wirkung.

Nach dem Ergebnis der chemischen Analysen und der Tierversuche ist die Erklärung der Wirkung des Harzgases einleuchtend. Betrachten wir kurz die Wirkungen der Einzelbestandteile des Gasgemisches, so kommen in erster Linie Kohlenoxyd und Kohlensäure in Frage. Von einem Gemisch, das 50—60 Proz. CO_2 ohne gleichzeitigen Sauerstoff enthält, ist man nach kasuistischen Mitteilungen und den bekannten Tierversuchen berechtigt, völlige Betäubung in wenigen Sekunden anzunehmen. Führt man jedoch alsdann dem Vergifteten reine Luft oder noch höher prozentigen Sauerstoff zu, so erholt er sich in kurzer Zeit ebenso vollständig wie die Ratten es hier taten.

Ähnlich verhält es sich mit dem Kohlenoxyd; obwohl dieses Gift, wie meine Tierversuche lehren, im Harzgas am verderblichsten wirkt, so ist doch eine restitutio ad integrum zu erhoffen, wenn zeitig für Entfernung aus der giftigen Atmosphäre gesorgt wird. Doch muß die CO-Menge in unserm Falle (bis etwa 40 Proz.) als recht erheblich gelten.

Abgesehen von dem Sauerstoffmangel treten die anderen Bestandteile des Harzgases für das toxikologische Interesse weit zurück. Nach den Versuchen von Lüssem[1]) zeigte sich, daß Aethylen zu 30—40 Vol. Proz. der Luft beigemischt, erst nach längerer Zeit und nur leicht narkotisierend wirkte; 2—4 Proz. kann man in unserem Falle praktisch vernachlässigen. Für die 23 Proz. Methan liegt die Sache ähnlich. Nach Lüssems Versuchen an sich selbst und an Tieren ergab sich, selbst in Konzentrationen von 80 und mehr Proz., daß die Narkose, wenn man es so nennen darf, nur sehr gering war und an frischer Luft ohne weiteres bald verschwand.

Dem kleinen Gehalt an Stickstoff und, falls er vorhanden wäre, dem Wasserstoff, kommt wohl keine Bedeutung zu.

Ich darf also die Ursache des Todes in dem Köln-Nippeser Falle dahin deuten, daß außer dem Sauerstoffmangel, die großen Kohlenoxyd- und Kohlensäuremengen, den Arbeiter bewußtlos machten und ihn erstickten.

Die Prophylaxe, die dazu beitragen soll, Unfälle, wie den geschilderten zu verhüten, ergiebt sich aus dem Gesagten von selbst.

1) F. Lüssem, Experimentelle Studien über die Vergiftung durch Kohlenoxyd, Methan und Aethylen. Zeitschr. f. klin. Medizin (Berlin) Bd. 9. Diss. Pharmakol. Inst. Bonn 1885.

XV.

Aus dem Laboratorium der inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Altona, Prof. Umber.

Die Beziehungen der endogenen Harnsäure zur Verdauung.

Von
Dr. med. L. Hirschstein, Hamburg.

(Mit 1 Kurve.)

Über die Herkunft der endogenen Harnsäure sind bis jetzt die Ansichten der Autoren noch wenig einheitlich. Während im Allgemeinen die Meinung vorherrscht, daß sie ihren Ursprung den Nukleoproteïden abgebauter Zellen verdankt, leitet sie Burian [1]) von den „Purinbasen (Hypoxanthin) her, die im Stoffwechsel des lebenden Muskels kontinuierlich gebildet werden", eine Annahme, deren Richtigkeit jedoch für den Menschen wenigstens, von Sivén [2]) bestritten wird. Eine Tatsache nur wird von allen Seiten gleichmäßig betont, daß nämlich endogener Harnsäurewert und Harnsäure-Hungerwert nicht identisch sind, daß vielmehr die Harnsäureausscheidung bei der Ernährung mit purinfreier Kost sich bedeutend über dem Hungerniveau hält. Diese Erscheinung, die auch Brugsch [3]) seinerzeit in einer Untersuchungsreihe an dem Hungerer Succi in diesem Laboratorium klarstellen und deren Gesetzmäßigkeit von uns wiederum bestätigt werden konnte, bildete vorläufig den einzigen festen Punkt, von dem denn auch unsere Untersuchungen über den Ursprung der endogenen Harnsäure ihren Ausgang nahmen.

Unsere Bemühungen gingen zunächst dahin, den Einfluß der physikalischen Faktoren, wie Nahrungsaufnahme, Verdauung, Ruhe, Bewegung etc. auf die Ausscheidung der endogenen Harnsäure noch einmal möglichst einwandfrei festzustellen. Wir setzten zu diesem

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie 43. 532.

2) Zitiert nach Referat i. Zentr.-Bl. f. d. ges. Physiol. u. Pathol. d. Stoffw. N. F. 1. 3.

3) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie Bd. I. 1905.

Zwecke einen jugendlichen, an nervösen Beschwerden ohne objektiven Befund leidenden Patienten auf eine möglichst einfache, nur aus Milch, Eiern, Butter, Weißbrot, Apfeln bestehende purinfreie Kost.

Die Nahrungsaufnahme gestaltete sich im einzelnen folgendermaßen:

Um 7 Uhr morgens: 700 g Weißbrod, 30 g Butter, 400 ccm Milch, 1 Apfel.

Um 12 Uhr mittags: 100 g Weißbrod, 300 g Butter, 200 ccm Milch, 1 Apfel.

Um 6 Uhr nachmittags: 100 g Weißbrod, 30 g Butter, 600 ccm Milch, 3 Eier, 1 Apfel.

Die Harnabgrenzung erfolgte in 3 Perioden, die erste von 6 bis 2 Uhr vormittags, die zweite von 2—10 Uhr nachmittags, die dritte von 10—6 Uhr nachts.

Die Beobachtung umfaßte nach purinfreiem Vortag 5 Tage, zwei bei Bettruhe, zwei Tage, an denen die Versuchsperson bei mäßiger Bewegung sich außer Bett befand und einen Fasttag, der wieder im Bett zugebracht wurde. Die Harnsäurewerte, die in folgender Tabelle zusammengestellt sind, wurden wieder, wie in einer früheren Arbeit [1]), nach Hopkins-Denigès gewonnen.

Tabelle I.

	1. Periode 6—2 Uhr vorm.	2. Periode 2—10 Uhr nachm.	3. Periode 10—6 Uhr nachts	Gesamt-Tageswert	Bemerkungen
1. Tag	0,157 g	0,126 g	0,098 g	0,381 g	Bettruhe
2. "	0,153 "	0,121 "	0,085 "	0,359 "	"
3. "	0,121 "	0,106 "	0,073 "	0,300 "	Aufstehen
4 "	0,133 "	0,112 "	0,087 "	0,332 "	"
5. "	0,190 "	0,055 "	0,026 "	0,181 "	Bettruhe bei Hunger

Die Harnsäureausscheidung verläuft also bei der gewählten Form der Ernährung in einer charakteristischen Kurve mit Höhepunkt am Morgen und allmählichem Abfall bis zum tiefsten Stande in der Nacht, eine Tatsache, die auch schon von Sivén [2]) und Pfeil [3]) betont wurde. Das Aufstehen bewirkt keine Vermehrung, sondern im Gegenteil eine deutliche Verminderung der Harnsäureausscheidung. Wenn also nach Burian [4]) Muskeltätigkeit wirklich eine vermehrte Harnsäureproduktion hervorruft, so muß sie durch

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 4. 118.

2) l. c.

3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 40. 1.

4) l. c.

stärkere Harnsäurezersetzung wieder überkompensiert werden. Den größten Einfluß auf die Ausscheidung der endogenen Harnsäure hat aber, wie der Versuch deutlich lehrt, unzweifelhaft die Verdauungstätigkeit. Derselbe Mensch scheidet, wenn wir den 1. und 5. Versuchstag miteinander vergleichen, bei Bettruhe und Nahrungsaufnahme 381 mg, bei Bettruhe und Hunger 181 mg Harnsäure, also weniger als die Hälfte aus.

Wenn wir die Zahlen der einzelnen Perioden zu einander in Beziehung setzen, so verhalten sich die der ersten wie $1\frac{1}{2} : 1$, die der zweiten wie $2\frac{1}{2} : 1$ die der dritten Periode wie $4 : 1$, ein deutlicher Beweis, daß der hungernde Organismus die Ausscheidung und wir können wohl ohne Weiteres annehmen auch die Produktion der endogenen Harnsäure in hohem Maße einschränkt, denn Grund, eine Mehrzersetzung von Harnsäure anzunehmen, liegt bei der gewählten Versuchsanorduung nicht vor.

Auffallend erscheint bei Betrachtung der Harnsäurewerte noch ein Punkt, das ist die konstant auftretende hohe Harnsäureausscheidung in den Morgenstunden. An allen Versuchstagen finden sich gleichmäßig die höehsten Werte in der Vormittagsperiode. Da der Organismus sicher nicht die Harnsäuremengen erst in diesem Zeitraum produziert (ein Grund für irgendwelche Mehrleistung ist bei der gewählten Versuchsanordnung nicht auffindbar), da ferner dieser hohen Harnsäureausscheidung in den Morgenstunden auffallend niedrige Nachtwerte gegenüberstehen, so darf man wohl ohne Weiteres annehmen, daß wir es gewissermaßen mit einer physiologischen Harnsäureretention zu tun haben. Dieser Schluß liegt um so näher als auch der Karenztag in der Morgenperiode noch einen Wert zeigt der höher ist als die Harnsäureausscheidung der vorangegangenen Nacht. Die Harnsäureausscheidung scheint also während der nächtlichen Ruhe eine weitgehende Herabsetzung zu erfahren. Ob nicht vielleicht die vorzugsweise in der Nacht einsetzenden Gichtanfälle mit dieser physiologischen Harnsäureretention in Beziehung stehen, diesem Gedanken möchte ich vorläufig nur nebenher Ausdruck geben.

Diese auffallende Erscheinung der verminderten Harnsäureausscheidung in der Nacht ließ natürlich sofort die Frage auftauchen, ob auch bei der Zufuhr von purinhaltigem Material das Gleiche zu konstatieren sei, ob auch die Ausscheidung der exogenen Harnsäure eine ähnliche Unterbrechung in der Nacht erfährt. Um diese Frage zu entscheiden verfuhren wir folgendermaßen:

Wir setzten wieder einen vor der Entlassung stehenden jugendlichen Pneumonie-Rekonvaleszenten auf die gleiche purinfreie Diät wie im ersten Versuch, mit der kleinen Abänderung, daß die um 7 Uhr

vormittags, 12 Uhr mittags und 6 Uhr nachmittags eingenommene Mahlzeit stets die gleiche Zusammensetzung hatte, also jedes Mal aus 400 ccm Milch, 1 Ei, 100 g Weißbrot, 30 g Butter, 1 Apfel bestand. Nach einem purinfreien Vortag begann der Versuch zunächst mit zwei Tagen derartiger Ernährung. Am 3. Tage wurde früh 7 Uhr eine Zulage von 250 g Kalbsthymus gereicht, am 4. Tage wieder dieselbe purinfreie Kost wie am 1. und 2. Tage, am 5. Tage wieder zu dieser Kost 250 g Kalbsthymus, dieses Mal um 12 Uhr mittags, und schließlich nach purinfreiem Zwischentag eine letzte Thymuszulage am 7. Tage und zwar um 6 Uhr nachmittags. Der 8. und 9. Tag stellen die purinfreie Nachperiode immer bei gleicher Kost dar. Der ganze Versuch wurde, um den Einfluß der Bewegung auszuschalten, bei dauernder Bettruhe angestellt. Die erhaltenen Harnsäurewerte finden sich in folgender Tabelle:

Tabelle II.

	1. Periode (a) 6—2 Uhr vorm.	2. Periode (b) 2—10 Uhr nachm.	3. Periode (c) 10—6 Uhr nachts	Gesamt-Tageswert	Bemerkungen
1. Tag	0,110	0,111	0,063	0,284	
2. „	0,101	0,116	0,084	0,301	
3. „	0,180	0,164	0,041	0,385	250 g Kalbsthymus um 7 Uhr morg.
4. „	0,128	0,062	0,037	0,227	
5. „	0,181	0,097	0,023	0,301	250 g Kalbsthymus um 12 Uhr mitt.
6. „	0,086	0,039	0,043	0,168	
7. „	0,147	0,070	0,044	0,261	250 g Kalbsthymus um 6 Uhr nachm.
8. „	0,054	0,041	0,029	0,124	
9. „	0,186	0,165	0,072	0,423	

Der leichteren Übersichtlichkeit wegen gebe ich die Resultate nebenstehend (S. 233) noch einmal in Kurvenform.

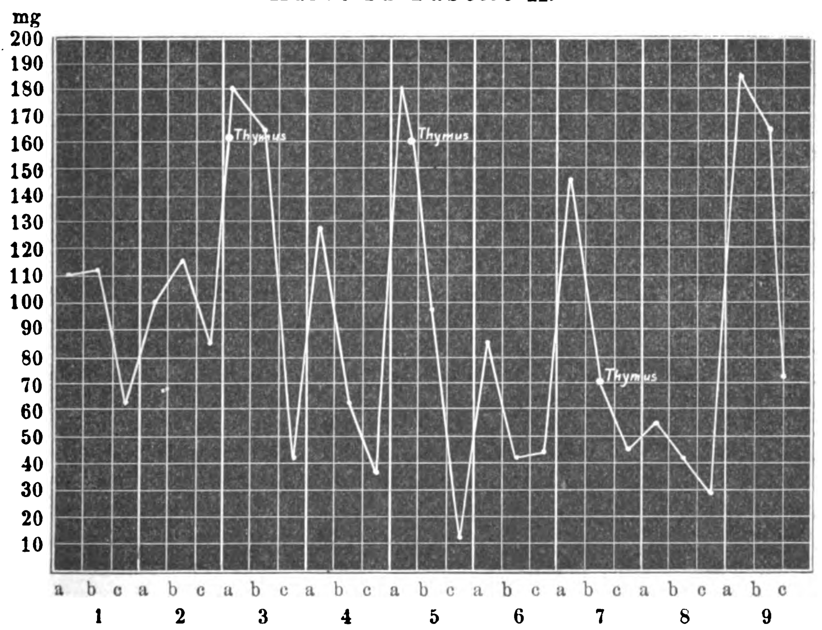
Zuächst zeigen die erhaltenen Werte ohne Weiteres, daß auch die Ausscheidung der exogenen Harnsäure in der Nacht eine Unterbrechung erfährt. Die Senkung der Kurve gerade in den Nachtperioden (c) zur Zeit der Thymuszufuhr ist eine außerordentlich tiefe, um dann am nächsten Morgen sich wieder zu erheben. Daß hier eine als Funktion des Schlafes aufzufassende Harnsäureretention vorliegt, ist wohl zweifellos, und ebenso ist wohl rückwärts ohne Weiteres der Schluß erlaubt, daß die bei purinfreier Ernährung zu beobachtende analoge Erscheinung gleichfalls als physiologische Retention der endogenen Harnsäure aufzufassen ist.

Eines eigentümlichen Nebenbefundes bei diesem Versuch möchte ich noch Erwähnung tun. Bei der Versuchsanordnung waren wir

von der allgemein geltenden und auch von uns sonst bestätigt gefundenen Anschauung ausgegangen, daß die durch eine einmalige Thymusgabe gesetzte Steigerung der Harnsäureausscheidung spätestens am folgenden Tage beendet ist, und hatten infolgedessen zwischen die Thymustage nur einen purinfreien Tag eingeschaltet. Der Versuch beweist aber daß in diesem Falle die Zwischenschaltung nur eines Tages zur Ausscheidung der gebildeten Harnsäure nicht ausreicht. Wir sehen vielmehr mit außerordentlicher Deutlichkeit, daß die Summation der Tymusgaben eine immer mehr sich



Kurve zu Tabelle II.



steigernde Harnsäureretention zur Folge hat. Die Ausscheidung der ersten Thymusgabe erfolgt anscheinend noch ziemlich prompt innerhalb des Fütterungs- und des darauffolgenden Tages; immerhin muß die Ausscheidung keine vollständige gewesen sein, denn die zweite Thymusgabe bewirkt nach einer rasch wieder absinkenden Steigerung ein deutliches Heruntergehen der gesamten Harnsäureausscheidung unter den endogenen Wert, das sich noch deutlicher nach der dritten Thymusgabe ausprägt. Hier ist auch klar zu erkennen, daß die Steigerung der Kurve in der Morgenperiode noch durch die Ausschwemmung der von der zweiten Gabe herrührenden

Harnsäure bedingt ist, die am Nachmittag erfolgende Thymusgabe bewirkt überhaupt keinen Anstieg der Harnsäurewerte sondern im Gegenteil ein beträchtliches, sich noch über den folgenden Tag erstreckendes Herabsinken weit unter den endogenen Wert, genau in derselben Weise wie wir es seiner Zeit bei unseren Harnsäurefütterungsversuchen [1]) konstatieren konnten. Die Ausscheidung der retinierten Harnsäure tritt erst am letzten Versuchstage ein. Der im Retentionsstadium der Gicht stets zu beobachtende niedrige Stand der endogenen Harnsäurewerte findet durch diese Versuche seine experimentelle Begründung.

Die geschilderte eigentümliche Form der Ausscheidung der endogenen und auch der exogenen Harnsäure mit der tiefen Nachtsenkung und dem hohen Morgenanstieg legte ferner den Gedanken nahe, ob es nicht dadurch, daß man die Mahlzeiten gleichmäßig über den Tag verteilt, auch gelingen würde eine gleichmäßige Harnsäureausscheidung hervorzurufen.

Ich versuchte diese Frage im Selbstversuch zu lösen und stellte mich zu diesem Zweck zunächst auf die gleiche, bereits erwähnte purinfreie Diät ein, gestaltete aber die Nahrungsaufnahme dann so, daß dieselbe immer in gleicher Menge und gleicher Zusammensetzung am Beginn einer achtstündigen Periode geschah, die Harnabgrenzung erfolgte zu derselben Zeit. Diese Versuchsanordnung ist schon von Laehr [2]) zu seinen „Versuchen über den Einfluß des Schlafes auf den Stoffwechsel“ benutzt worden. Am ersten Tage, der als Vortag gelten sollte, erfolgte die Nahrungsaufnahme noch in derselben Weise, wie im ersten Versuch, am zweiten Tag wurden aber die Mahlzeiten so verschoben, daß morgens 6 Uhr, mittags 2 Uhr nnd abends 10 Uhr jedes Mal die gleiche Nahrung, d. h. 100 g Weißbrot, 30 g Butter, 400 ccm Milch, 200 ccm Wasser, 1 Ei, 1 Apfel aufgenommen wurde, desgleichen am 3. Tage. Die folgenden Tage sollten darüber Aufschluß geben, ob die Überschwemmung des Organismus mit einem der Hauptnährstoffe eine Änderung der endogenen Harnsäureausscheidung zustande bringt, ich deckte also am 4. Tage den Bedarf von ca. 2600 Kalorieen fast ausschließlich durch purinfreies Eiweiß, am 5. Tage durch Fett, am 6. Tage durch Kohlehydrate, die Einteilung in 3 gleiche, achtstündige Perioden behielt ich bei. Die Nahrung bestand im Einzelnen am 4. Tage bei jeder Mahlzeit aus: 50 g Weißbrot, 2 Eiern, 400 ccm Milch, 200 ccm Wasser, 80 g Plasmon, 1 Apfel, am 5. Tage aus:

---

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. IV. 118. Auf die nach Form und Inhalt gleich merkwürdige ablehnende Kritik dieser Versuche durch Schittenhelm im April-Beiheft der „Med. Klinik“, die sich auf noch nicht veröffentlichtes Beweismaterial stützen will, werde ich natürlich erst nach Bekanntgabe seiner Nachprüfung eingehen können.

2) Zeitschr. f. Psychiatrie Bd. 46. 1890.

50 g Brot, 30 g Butter, 170 ccm Rahm, 430 ccm Wasser, 1 Apfel, am 6. Tage aus: 150 g Brot, 100 ccm Milch, 500 ccm Wasser, 60 g Honig, 1 Apfel.

Die Versuchsanordnung erwies sich als unzweckmäßig und war, vielleicht wegen der ungewohnten Art der Nahrungsaufnahme so anstrengend, daß der Versuch nur mit Mühe zu Ende geführt werden konnte. Ich gebe die Harnsäurewerte, die immerhin nach einer Richtung hin bemerkenswert erscheinen, in folgender Tabelle:

Tabelle III.

	1. Periode 6—2 Uhr vorm.	2. Periode 2—10 Uhr nachm.	3. Periode 10—6 Uhr nachts	Gesamt-Tageswert	Bemerkungen
1. Tag	0,132	0,145	0,066	0,343	Nahrungsaufnahme wie Vers. I
2. „	0,072	0,072	0,027	0,171	Nahrungsaufnahme in 3 gleich. Per.
3. „	0,017	0,044	0,043	0,104	Nahrungsaufnahme in 3 gleich. Per.
4. „	0,109	0,206	0,135	0,450	Eiweiss — Tag
5. „	0,076	0,080	0,065	0,221	Fett — Tag
6. „	0,030	0,087	0,048	0,165	Kohlehydrat — Tag

Die Werte einzelner Tage, z. B. des 2. und 5. Versuchstages stimmen wenigstens in der 1. und 2. Periode überein. Dem gegenüber zeigen aber die übrigen Tage so starke Abweichungen, daß der Schluß, bei Gleichgestaltung der Nahrungsaufnahme erfolge auch die Harnsäureausscheidung in gleichmäßiger Form, nicht gezogen werden kann. Wir haben der erschwerten Versuchsanordnung wegen in dieser Richtung unsere Bemühungen eingestellt, da unser Interesse durch den Ausfall der zweiten Hälfte des Versuchs nach anderer Seite hingelenkt wurde.

Betrachten wir die Gesamttageswerte so zeigt die Ausscheidung der endogenen Harnsäure an dem Tage, an dem der Calorienbedarf fast ausschließlich durch die Zufuhr von purinfreiem Eiweiß gedeckt wurde, am 4. Tage ihren absolut höchsten Stand, und auch die Zahlen der einzelnen Perioden erheben sich zum Teil bedeutend über den entsprechenden Wert der anderen Versuchstage. Die Werte des unmittelbar vorangehenden Tages z. B. verhalten sich zu denen des Eiweißtages im Durchschnitt wie 1 : 5. Man kann wohl schon hieraus die Folgerung ziehen, daß die Überschwemmung des Organismus auch mit purinfreiem Eiweiß eine erhöhte Harnsäureproduktion auslöst.

Dieser Schluß läßt sich aber auch noch weiter experimentell stützen. Im ersten Versuch lag die Haupteiweißaufnahme nachmittags 6 Uhr. Wenn die Annahme richtig ist, daß eine Mehraufnahme von Eiweiß auch eine Mehrausscheidung von Harnsäure zur Folge hat, so mußte bei einer Verschiebung dieser Hauptmahlzeit auch eine gleichsinnige Verschiebung der Harnsäureausscheidung eintreten.

Die Versuchsanordnung gestaltete sich nun folgendermaßen. Wir setzten einen jugendlichen vor der Entlassung stehenhen Influenzarekonvaleszenten nach einem Vortage zunächst für 2 Tage auf dieselbe Diät wie im Versuch I bei Bettruhe, verschoben dann aber sämtliche Mahlzeiten in der Weise nach rückwärts, daß die Haupteiweißaufnahme, die am 1. und 2. Tage um 6 Uhr stattfand, am 3. und 4. Versuchstage auf 12 Uhr mittags, am 5. und 6. Versuchstage auf 7 Uhr morgens zu liegen kam. Die Harnsäurewerte sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle IV.

	1. Periode 6—2 Uhr vorm.	2. Periode 2—10 Uhr nachm.	3. Periode 10—6 Uhr nachts	Gesamt-Tageswert	Bemerkungen
1. Tag	0,161	0,098	0,105	0,364	Haupteiweissaufnahme 6 Uhr nachm.
2. „	0,155	0,064	0,092	0,311	
3. „	0,145	0,107	0,072	0,324	Haupteiweissaufnahme 12 Uhr mitt.
4. „	0,152	0,134	0,069	0,355	
5. „	0,202	0,082	0,081	0,365	Haupteiweissaufnahme 7 Uhr morg.
6. „	0,162	0,108	0,086	0,365	

Es ist aus den erhaltenen Werten, obgleich die Zahlen der einzelnen Tage mit gleicher Versuchsanordnung nicht so gut übereinstimmen wie im ersten Versuch, doch ohne Weiteres ein Ausschlag in dem erwarteten Sinne zu erkennen. Das Resultat wird aber noch deutlicher, wenn man eine prozentische Berechnung der Harnsäureausscheidung pro Tag und zwar auf die Mittelwerte je zweier Versuchstage bezogen durchführt. Die so umgerechneten Werte sind in Tab. IVa gegeben.

Tabelle IVa.

	1. Periode 6—2 Uhr vorm.	2. Periode 2—10 Uhr nachm.	3. Periode 10—6 Uhr nachts	Bemerkungen
1/2 Tag	45,7 %	25,0 %	**29,3 %**	Hauptmahlzeit 6 Uhr nachm.
3/4 „	43,7 %	**35,4 %**	20,9 %	Hauptmahlzeit 12 Uhr mitt.
5/6 „	**50,4 %**	26,3 %	23,3 %	Hauptmahlzeit 7 Uhr vorm.

Wir sehen, daß die erhaltenen Zahlen unsere Voraussetzung bestätigen. Die Tageskurve der endogenen Harnsäure behält zwar im Ganzen ihren Charakter bei, die morgendliche Steigerung ist nicht zum Verschwinden zu bringen; der Einfluß der Zufuhr von reichlicher purinfreier Eiweißnahrung prägt sich aber ganz deutlich darin aus, daß die Ausscheidung der endogenen Harnsäure sich um 6—10 Proz. über den Durchschnitt der betreffenden Periode erhebt, also in der Tat gleichsinnig mit der Verschiebung der Hauptmahlzeit wandert. Wir können wohl also mit Sicherheit behaupten, daß die Zufuhr auch von purinfreiem Eiweiß die Produktion der endogenen Harnsäure steigert.

Alle unsere Resultate weisen mit unverkennbarer Deutlichkeit darauf hin, daß die endogene Harnsäure zu einem hohen Prozentsatz in der Verdauungstätigkeit ihren Ursprung hat. Wenn wir aus Tab. I den Nachtwert des Karenztages, der mit 0,026 g den Stand der endogenen Harnsäureausscheidung in der 28. bis 36. Stunde nach Beginn des Fastens anzeigt, mit dem Nachtwert des vorangehenden Tages 0,087 g vergleichen, so geht daraus hervor, daß mindestens zu 70 Proz. die endogene Harnsäure der Verdauungstätigkeit entstammt und nur für etwa 30 Proz. andere Ursachen, wie Zellzerfall etc. heranzuziehen sind. Die weitere Frage war nun: Welche Phase der Nahrungsassimilation geht mit einer erhöhten Purinkörperausscheidung einher? Einmal konnte die Verarbeitung der Ingesta innerhalb des Magendarmkanals schon den Reiz dafür abgeben, es war aber auch an die Möglichkeit zu denken, daß erst nach Passage der Darmwand im Blute oder innerhalb der großen Drüsen, Leber etc. vielleicht ein erhöhter Leukocythenzerfall und damit eine Mehrproduktion an Harnsäure zu Stande kam.

Die erste Frage, ob während der Verdauung in das Darmlumen hinein schon Purinkörper ausgeschieden würden, war der experimentellen Prüfung am leichtesten zugänglich und wurde deshalb zuerst in Angriff genommen. Während wir sonst bei Problemen des Harnsäurestoffwechsels wegen der außerordentlich schwankenden Verhältnisse fast ausschließlich am Menschen zu experimentieren gezwungen sind, konnte in unserem Falle glücklicher Weise der Tierversuch zur Lösung der Frage herangezogen werden.

Wir verfuhren folgendermaßen:

Wir fütterten einen Hund nach zwei Karenztagen mit einem purinfreien (die Abwesenheit von Purinkörpern wurde noch besonders fest-

gestellt) aus Milch, Eiern, Brot bestehenden Nahrungsgemisch, töteten das Tier nach 3—4 Stnnden in voller Verdauung und untersuchten den Inhalt des Magens und Dünndarms auf Purinbasen.

Schon im ersten Versuch ließen sich im Magen und Darm deutliche Mengen von Purinkörpern nachweisen, die aber hauptsächlich methodischer Mängel wegen nicht näher bestimmt werden konnten. Während ein zweiter Versuch gleichfalls mißlang, konnten endlich bei einem dritten Hunde die Körper rein dargestellt und identifiziert werden. In dem vorher sicher purinfreien Nahrungsgemisch konnten also nach mehrstündiger Verdauung nicht unbedeutende Mengen von Purinbasen nachgewiesen werden und zwar in der Hauptsache Guanin, in geringeren Mengen Adenin und Xanthin. Hypoxanthin wurde nicht gefunden.

Den letzten Versuch stellten wir in der Weise an, daß Magen-, Duodenum- und Dünndarminhalt getrennt verarbeitet wurden. Die Purinbasen fanden sich in allen untersuchten Darmabschnitten, allerdings hatten wir den Eindruck, daß in dem an Menge am weitesten zurückstehenden Duodenalinhalt die Ausbeute verhältnismäßig am besten war, möchten es aber vermeiden, vorläufig daraus weitere Schlüsse zu ziehen. Das eine nur geht aus unseren Versuchen unzweifelhaft hervor, daß während der Verdauung die dem Digestionstractus zugehörigen Drüsen ein purinhaltiges Sekret liefern. Wir können ferner mit hoher Wahrscheinlichkeit den Schluß ziehen, daß auch beim Menschen die während der Verdauungstätigkeit ausgeschiedene endogene Harnsäure diesen Purinkörpern ihren Ursprung verdankt. Die zugeführte purinfreie Nahrung wird also bereits im Magen-Darmkanal mit Purinkörpern durchsetzt und verhält sich dann natürlich so, als wenn von Anfang an purinhaltiges Material zur Aufnahme gelangt wäre.

Daß die Verdauung etwas mit der Bildung der endogenen Harnsäure zu tun haben muß, geht schon aus verschiedenen in der Literatur niedergelegten Angaben hervor. Zunächst konnten Krüger-Schittenhelm[1]) stets im menschlichen Kot Purinbasen nachweisen, auch wenn die Nahrung nur aus Milch oder sogar nur aus N-freien Stoffen bestand, ebenso auch im Mekonium eines mit Atresia ani geborenen Kindes. Sie schlossen daraus auch bereits, daß diese Körper nicht als unresorbierte Nahrungsreste aufzufassen sind, son-

1) Zeitschr. f. physiol. Chem. 35. 153.



dern als „Bestandteil, der von der Darmwand oder den großen Verdauungsdrüsen, die ihr Sekret in den Darm entleeren, herstammt“, ein Schluß, der durch unsere Resultate nur noch weiter gestützt wird.

In einer weiteren Untersuchung wies Schittenhelm [1]) nach, daß die Galle keine Purine enthält, er fand sie dagegen, wenn auch in geringer Menge, in der aus einer Pankreascyste stammenden Flüssigkeit. Ferner konnte er aus der Darmwand selbst Guanin, Adenin, Xanthin gewinnen, dieselben Basen also, die wir beim Hunde in dem ursprünglich purinfreien Verdauungsgemisch nach Einsetzen der Verdauungstätigkeit nachgewiesen haben.

Einen, wenn man will indirekten Beweis dafür, daß die Verdauungsdrüsen und vielleicht in erster Linie das Duodenum mit dem Pankreas die Hauptmenge der endogenen Harnsäure liefern, bildet eine Beobachtung von Rosenberger [2]). Dieser Autor fand bei einer Erkrankung, die er wegen ihrer Symptome: Glykosurie, Fettstühle, reichlich Muskelfasern in den Faeces, Schmerzgefühl im Epigastrium, Oligurie etc. als Pankreasdiabetes deutet „beispiellos niedrige endogene Purinwerte“ bei prompter Ausscheidung der exogenen Harnsäure und schließt daraus „daß der Gesunde die Harnsäure auch nicht aus dem Nukleïnzerfall bildet, da bei diesen Kranken derselbe gewiß ebenso groß ist, sondern synthetisch. Der Pankreaskranke müsse dann diese Synthese nicht so gut vollziehen können“, eine Folgerung, die durch unsere Untersuchungen weitere gewichtige Stützen erhält.

Zum Schluß einige Worte zur Methodik: Bei der Gewinnung des Darminhalts der Versuchstiere wurde vor allen Dingen darauf geachtet, daß die Darmschleimhaut dabei intakt blieb. Unmittelbar nach der Tötung der Tiere wurde der Darm abgebunden, der größte Teil des Inhalts freiwillig herauslaufen gelassen und die an der Wand haftenden Reste vorsichtig mit der Spritzflasche abgespritzt. Alles Streichen und Schaben wurde vermieden. Von dem Mageninhalt wurde ein Teil aus dem Innern des Magens ohne Berührung der Wand herausgenommen.

Den Nachweis der Purinbasen versuchten wir, nach vorheriger Schwefelsäurebehandlung zunächst nach der von Krüger-Schittenhelm [3]) angegebenen Kupfermethode. Die Methode erwies sich aber, vielleicht wegen der geringen Mengen von Purinkörpern, mit denen wir zu rechnen hatten, als wenig zweckmäßig. Die Behandlung der Kupferniederschläge mit Natriumsulfidlösung—Essigsäure ist anscheinend nicht zu empfehlen. Besser wurden die Resultate erst, als wir nach Krüger-

1) Arch. f. klin. Med. 81. 423.
2) Zeitschr. f. Biol. 48. 529.
3) Zeitschr. f. physiol. Chem. 45. 14.

Schmidt[1]) die Weiterbehandlung in salzsaurer Lösung mit Schwefelwasserstoff vornahmen. Aber auch hier war noch eine Schwierigkeit zu überwinden, die darin bestand, daß in den Kupferniederschlag in reichlicher Menge Körper übergingen, die zwar mit Ammoniak fällbar waren, sich aber nicht als Purine erwiesen. Um das Guanin daraus zu isolieren war daher ein Umweg nötig. Mit Rücksicht darauf, daß das Guaninsilber auch in verdünnter kalter Salpetersäure unlöslich ist, wurden die durch Ammoniak gefällten Substanzen wieder in Salpetersäure gelöst, durch Zusatz von Silbernitrat Guaninsilber und Chlorsilber zugleich gefällt und nach dem Auswaschen das Chlorsilber wieder durch Ammoniak entfernt, während das Guaninsilber rein zurückblieb, aus dem dann durch Behandlung mit Salzsäure die Base selbst isoliert werden konnte. Da bei der Reinigung noch größere Verluste eintraten, so mußte leider auf eine Gewichtsbestimmung der ursprünglich in wägbarer Menge erhaltenen Substanz verzichtet werden. Die gewonnene Base, die aus der salzsauren Lösung durch Ammoniak, aus der Lösung in Natronlauge durch Essigsäure gefällt werden konnte, ein in Ammoniak unlösliches Silbersalz bildete und deutlich Murexidreaktion zeigte, war unzweifelhaft Guanin. Adenin und Xanthin, die in weit geringeren Mengen zu finden waren, wurden, das eine als Pikrat, das andere als Nitrat indentifiziert.

Die Versuche, die am getöteten Hunde gewonnenen Resultate auch an Tieren mit Darmfisteln zu bestätigen, die wir natürlich anstrebten und die in viel eleganterer Weise die Beweisführung ermöglicht hätten, haben bis jetzt leider aus äußeren Gründen noch nicht zum Ziel geführt; wir werden sie aber weiter im Auge behalten.

Jedenfalls beweisen die am Menschen und im Tierexperiment konstatierten Tatsachen zur Genüge, daß die endogene Harnsäure zum größten Teil dem Sekret der bei der Verdauungstätigkeit beteiligten Drüsen entstammt.

Wenn wir uns ferner daran erinnern, daß nach den Pawlow'schen Untersuchungen jeder der Hauptnahrungstoffe einen individuellen Reiz auf die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen ausübt, und daß je nach der Zufuhr von Eiweiß, Fett oder Kohlehydraten anders zusammengesetzte Säfte sezerniert werden, liegt es nahe die Erklärung für die eigenartige Steigerung der endogenen Harnsäure ausscheidung bei Eiweißnahrung in der Sekretion besonders purinhaltiger Verdauungssekrete zu suchen.

Zum Schlusse gestatte ich mir wiederum, Herrn Prof. Umber für die Anregung zu diesen Untersuchungen und die vielfache Förderung bei ihrer Ausführung meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

1) Zeitschr. f. phys. Chem. 36. 1.

XVI.

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Greifswald
(Direktor Prof. Dr. O. Minkowski).

Untersuchungen über die Harnabsonderung bei Abflusserschwerung.

Von
Privatdozent Dr. Ed. Allard,
Oberarzt der Klinik.

Die mechanische Vorstellungsweise der Harnbereitung, die Ludwig'sche Filtrationshypothese, steht und fällt mit dem Nachweise einer Resorption in den Harnkanälchen. Denn da nach dieser Anschauung das aus dem Blute abgepreßte Glomerulusfiltrat die einzelnen Bestandteile des Harns immer nur in der Konzentration des Blutes enthalten kann, ist einmal die höhere Konzentration der gelösten Stoffe im Harn nur durch Rückresorption von Wasser aus diesem Filtrate zu erklären, andererseits ergibt sich aus den wechselnden Beziehungen der im Harn ausgeschiedenen Körper zu einander die weitere notwendige Forderung, daß mit dieser Wasserresorption auch eine elektive Rückresorption gelöster Bestandteile verbunden sein müsse. Dementsprechend haben sich zahlreiche experimentelle Forschungen der Frage der Resorption in den Harnkanälchen gewidmet, ohne daß die bis jetzt erhaltenen Resultate eindeutige und ausschlaggebende Beweise geliefert hätten.

Bei der Voraussetzung einer in den Harnkanälchen stattfindenden Resorption ist die Annahme gestattet, daß die Größe der Resorption ceteris paribus mit abhängig sein muß von der Strömungsgeschwindigkeit der Glomerulusflüssigkeit in denselben. Je langsamer die Strömung, desto größer die Gelegenheit zur Rückresorption. Es sind daher von diesem Gesichtspunkte aus schon wiederholt Versuche gemacht worden, durch Erschwerung des Abflusses des Harns der einen Niere eine Verlangsamung der Strömung zu erzielen

und die Veränderungen in der Zusammensetzung des „Widerstandsharns“ gegenüber dem Harn der anderen frei absondernden Niere für die Resorptionstheorie zu verwerten.

Die ältesten Angaben in dieser Richtung stammen von Hermann[1]), dessen Versuche sich direkt widersprechen. Im ersten fand er in dem Inhalte eines abgebundenen Ureters den Prozentgehalt an Harnstoff höher, den an Chlor niedriger, als normal; in den späteren war sowohl bei völligem, als unvollständigem Abschluß des Ureters der Harnstoffgehalt niedriger bei höherem Kreatingehalt. — Erst sehr viel später untersuchten Lépine und Porteret[2]) den Einfluß eines einseitigen Ureterwiderstandes auf den Harn eines Hundes bei Salzdiurese. Sie fanden bei hohem Widerstand eine stärkere Verminderung des Harnwassers und der Chloride, als des Harnstoffs, der Sulfate, Phosphate und alkalischen Erden, während bei geringem Druck der Harnstoffgehalt schneller sank, als die Harnmenge und die Chloride. Lindemann[3]) bestätigte bei seinen Versuchen an Hunden die Resultate Lepines und Porterets bezüglich des Harnstoffs, während der Gehalt an Chloriden während der Drucksteigerung nicht merklich verändert war. Er machte für diese Änderungen Veränderungen in der Nierenzirkulation verantwortlich. Schwarz[4]) erzielte bei Hunden und Kaninchen durch einseitigen Widerstand einen reichlicheren Harn mit geringerem spezifischen Gewicht und niedrigem Harnstoff- und Chloridgehalt. — Besondere Beachtung haben die Untersuchungen Cushnys'[5]) gefunden, zumal der Autor auf dem Standpunkte der strengen Filtrationstheorie steht und in seinen Resultaten die klarsten Beweise für eine Resorption in den Harnkanälchen sieht. Cushny benutzte Kaninchen und fand zunächst bei kombinieter Glaubersalz-Kochsalzdiurese, sowie Harnstoff-Kochsalzdiurese auf der Widerstandsseite eine Verminderung der Harnmenge und des Kochsalzes, der Sulfate, des Harnstoffs und des Pigments; die Verminderung betraf am stärksten das Kochsalz, etwas weniger die Harnmenge, während die übrigen Bestandteile in erheblich geringerem Grade beteiligt waren. Bei reiner Kochsalzdiurese wurden Harnwasser und Kochsalz in annähernd gleichen prozentualen Mengen vermindert. — Die gleichzeitigen sehr wichtigen Ergebnisse der Versuche von Filehne und Ruschhaupt[6]) sind merkwürdigerWeise fast sämtlichen späteren Autoren entgangen. Während diese Autoren bei ihren Kaninchen bezüglich der absoluten Mengen ebenfalls eine Verminderung der Harnmenge, des Kochsalzes und der Sulfate finden, machen sie besonders auf die komplizierten Verhältnisse aufmerksam, die sich bei näherer Betrachtung der prozentualen Mengenverhältnisse

---

1) Sitzungsber. der Wiener Akad. Bd. 36, 1859 und Bd. 45, 1861.
2) Compt. rend. Accad. des Sc. Bd. 107, 1888.
3) Zieglers Beiträge Bd. 21, 1897.
4) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 16, 1902.
5) Journal of Physiol. Bd. 28, 1902.
6) Pflügers Archiv Bd. 95, 1903.

in dem „Widerstandsharn" verglichen mit denen des Harns der anderen Seite ergeben. Die nähere Besprechung wird zweckmäßiger Weise erst an späterer Stelle erfolgen.

Neben diesen an Tieren gemachten Versuchen liegen einige Beobachtungen an Menschen vor von Steyrer[1]) und Pfaundler[2]). Steyrer untersuchte den Urin von drei Frauen, bei denen sich im Anschluß an Uterusexstirpation eine Ureterfistel mit Narbenstenose des Ureters ausgebildet hatte. Er fand entsprechend den oben mitgeteilten Tierversuchen eine starke Abnahme der molekulären Konzentration auf der Seite der Stenose. An derselben waren sowohl die organischen. als die anorganischen Molen beteiligt; die bedeutende Verminderung der elektrischen Leitfähigkeit wies auf die starke Beteiligung der Elektrolyten, speziell des Kochsalzes an der Abnahme hin. Ganz im Gegensatz zu der Mehrzahl der bisher mitgeteilten Beobachtungen an Tieren (s. o.) fand sich dagegen eine Vermehrung der Harnmenge auf der Widerstandsseite. Als Erklärung für dieses auffallende Verhalten bespricht Steyrer selbst die Möglichkeit einer andersartigen Wirkung des dauernden Gegendrucks. Immerhin ist wohl auch daran zu denken, daß sich unter den vorliegenden dauernd pathologischen Verhältnissen auf der Druckseite eine sekundäre Schrumpfniere ausgebildet haben könnte. Die gleichen Ergebnisse wie Steyrer hatte Pfaundler bei einer Frau, der während einer Uterusexstirpation die Ureteren abgeklemmt wurden; wie sich die Mengenverhältnisse der untersuchten Urinportionen stellten ist leider nicht ersichtlich.

Meine eigenen Untersuchungen wurden angestellt an einem Manne von 33 Jahren mit einer angeborenen Blasenektopie, dessen Nieren völlig gesund geblieben waren. Der aus den Ureteren direkt entleerte Urin beider Nieren enthielt keine pathologischen Bestandteile. Der Mann ist auch im übrigen völlig gesund. Der Fall bot daher Gelegenheit, die bisher nur an Tieren gemachten Beobachtungen durch gleich umfangreiche am Menschen zu ergänzen.

Es ist klar, daß Untersuchungen über die Nierenfunktion unter beiderseits gleichen oder einseitig geänderten Bedingungen um so größeres Interesse bieten müssen, als die betreffenden Versuche ohne operative Eingriffe oder andere die Nierenfunktion etwa beeinflussende Verhältnisse vorgenommen werden konnten. Bedeuten doch schon die Narkose und noch mehr die operative Vorbereitung der Versuche, endlich das Einbinden der Kanülen in die Ureteren nach Freilegung derselben bei den Tierversuchen Komplikationen, deren Tragweite bezüglich ihres die

1) Hofmeisters Beiträge Bd. 2, 1902.

2) Ebenda.

Nierenfunktion schädigenden oder störenden Einflusses nicht übersehen werden kann. Zweifellos dürfte ein Teil der Widersprüche in den Resultaten der einschlägigen Versuche auf die Wirkung der vorbereitenden Operationen usw. zurückzuführen sein. Filehne und Ruschhaupt[1]) betonen dementsprechend auch bei ihren Versuchen die außerordentlichen Schwierigkeiten, die sich angesichts der erörterten Umstände der Erzielung einwandfreier Resultate entgegenstellten. — Das Auffangen des Urins aus beiden Ureteren bot keine besonderen Schwierigkeiten, da die Ureterenmündungen sehr günstig gelegen waren. Es wurden dazu besondere Auffangegefäße aus Glas angefertigt. Da die Blasenschleimhaut sehr lebhaft sezernierte, konnte trotz großer Sorgfalt eine Beimengung von Schleimspuren zu den Urinportionen nicht immer vermieden werden. Trotzdem entschloß ich mich, den dadurch etwa verursachten geringen Fehler in den quantitativen Bestimmungen mit in Kauf zu nehmen, da sich herausstellte, daß die Einführung von Kanülen in die Ureterenmündungen nicht ohne Einfluß auf die Häufigkeit und die Art der Urinentleerung war. Näher möchte ich auf diese Verhältnisse der normalen Urinentleerung und ihre Beeinflussung hier nicht eingehen, da dieselben Gegenstand einer besonderen Abhandlung sein werden.

Die Frage, ob beide Nieren zu gleicher Zeit die gleichen Harnmengen von der gleichen Zusammensetzung absondern, wird in neuerer Zeit bejahend beantwortet. Die tatsächlichen Beobachtungen in dieser Richtung sind speziell beim Menschen nicht allzu zahlreich; doch kann man sagen, daß im großen und ganzen der Harn beider Nieren an Quantität und Qualität annähernd gleich ist, wenn man auf Abweichungen innerhalb nicht allzu weiter Grenzen kein besonderes Gewicht legt.

Samschin[2]) fand bei einer Frau mit Blasenscheidenfistel, daß die Harnmenge beider Nieren sehr ungleich war; bei einer einmal vorgenommenen Untersuchung betrug der Harnstoffgehalt 95 bezw. 85 mg und der Kochsalzgehalt 68 bezw. 65 mg. Diese Zahlen bedeuten keine besonderen Unterschiede; bezüglich der Harnmenge sei auf die Erörterung der Fälle Steyrer's verwiesen (s. o.). — Ganz außerordentlich große Unterschiede in den Harnmengen und dem Gehalt des Harns beider Nieren an Harnstoff und Kochsalz fand W. Zuelzer[3]) bei einem dem meinen ähnlichen Fall von Blasenektopie. Die

1) l. c.

2) Prag. med. Wochenschr. 1884.

3) Zentralbl. f. d. Krankh. d. Harn- u. Sexualorgane Bd. I, 1889—90.

Unterschiede z. B. im Stickstoffgehalt betrugen öfter 50 und mehr Prozent. Solche Differenzen beruhen doch wohl zweifellos auf pathologischen Zuständen, worauf schon Fürbringer[1]) bei Besprechung des Falles Zuelzers hinwies: Atrophie, Infarkte, Narbenschrumpfungen, die bei angeborener Blasenektopie nicht selten vorkommen. Daß normale Verhältnisse nicht vorlagen, wird fast zur Gewißheit angesichts der Angaben Zuelzers, daß der Harn des Patienten bei Eintritt in die Behandlung stark trübe und auch eiweißhaltig war und erst unter der geeigneten Pflege klarer wurde und seinen Eiweißgehalt verlor. Bei Steyrer[2]) findet sich die Angabe, daß in dem Laboratorium der Grazer Klinik durch Tierversuche, sowie durch Beobachtungen am Menschen (Frauen während der Freundschen Operation) festgestellt worden sei, daß der von beiden Nieren simultan abgesonderte Harn in annähernd gleicher Konzentration und annähernd gleicher Menge sezerniert werde. Leider fehlen Zahlenangaben über die demnach beobachteten geringen Differenzen.

Bessere Aufschlüsse, wenn nicht über die Quantität, so doch über die Qualität der gleichzeitig von beiden Nieren gelieferten Flüssigkeit geben uns die durch den Ureterenkatheterismus gewonnenen Urine. Da wir nicht sicher sein können, ob wir durch den Ureterenkatheter die wirklich abgesonderte Harnmenge erhalten, so interessieren uns nur die Prozentverhältnisse der gesammelten Harnproben, bei denen sich ergibt, daß sowohl der prozentische Gehalt an Stickstoff, als an Kochsalz beiderseits in gewissen Grenzen variieren kann, am meisten der Kochsalzgehalt. Dies mögen die folgenden, der Abhandlung von Casper und Richter[3]) entnommenen Zahlen illustrieren:

N		Na Cl	
Rechts	Links	Rechts	Links
0,65 Proz.	0,61 Proz.	1,19 Proz.	1,35 Proz.
1,14 „	1,12 „	1,28 „	1,14 „
0,49 „	0,44 „	1,10 „	0,97 „

Dagegen war die molekulare Konzentration (Δ) beiderseits fast vollkommen gleich.

Derartige Differenzen finden sich auch in meinem Falle beim Vergleiche der Harne beider Nieren unter normalem Abflusse. Aber auch die Harnmengen waren oft verschieden groß; wenn auch die Differenzen nicht erheblich waren, so wurden sie doch öfter beson-

1) Verh. d. Berl. stud. Ges. 1890.

2) l. c.

3) Funktionelle Nierendiagnostik. Berlin 1901.

ders bei starker Wasserdiurese größer, und zwar war es meistens, nicht immer, die linke Seite, die die größere Harnmenge lieferte. Das würde übereinstimmen mit den Resultaten von Bardier und Frenkel[1]), die bei ihren Tierversuchen fanden, daß die gleichzeitig sezernierten Urinmengen beiderseits ziemlich gleich waren bei normaler Diurese, daß aber andere Verhältnisse sich zeigten, wenn z. B. durch Injektion von Salzlösungen Diurese erzeugt wurde; dann zeigte sich, daß bald die rechte, bald die linke Niere größere Harmengen lieferte. — Es ist ferner darauf hinzuweisen, daß die aus den Ureteren entleerte Harnmenge nicht genau der in der gleichen Periode von den Nieren abgesonderten zu entsprechen braucht, da, wie meine Beobachtungen zeigten, die Ureteren den Urin oft in unregelmäßigen Zwischenräumen zu entleeren pflegen. So kann es kommen, daß besonders in kleineren Zeitabschnitten gesammelte Harnmengen Unterschiede zeigen, die sich in der Gesamtperiode wieder ausgleichen. — Endlich wäre noch zu erwähnen, daß auch geringe Größenunterschiede der Nieren selbst in Betracht kommen können, die ja häufig genug bei ihnen, wie auch sonst bei paarigen Organen gefunden werden.

Die folgende Tabelle gibt ein Bild der in meinem Falle von beiden Nieren gelieferten Urine bei normaler Diurese:

Zeit	Rechts					Links				
	Harn ccm	N %	N g	Na Cl %	Na Cl g	Harn ccm	N %	N g	Na Cl %	Na Cl g
9h05m—9h55m	80,0	0,3430	0,2744	0,5705	0,4563	81,5	0,3550	0,2894	0,6030	0.4915
9h55m—11h	135,0	0,2631	0,3552	0,5442	0,7345	128,0	0,3093	0,3959	0,5383	0,6890
11—12h	67,0	0,3593	0,2407	0,6985	0,4680	71,5	0,3759	0,2687	0,6383	0,4583
Ganze Periode	282,0	0,3086	0,8703	0,5883	1,6588	281,0	0,3394	0,9540	0,5846	1.6368

Was nun die Druckversuche angeht, so haben die Autoren nicht alle die gleiche Versuchsanordnung gewählt. Wenn wir absehen von den Untersuchungen mit vollkommenem Verschluß des Ureters, bei denen einmal der angewandte Druck unkontrollierbar ist und zudem bei der Unmöglichkeit des Abflusses ganz pathologische Bedingungen gesetzt werden, so hat zunächst Lindemann[2]) eine Methode angewandt, die die Bestimmung des Druckes gestattete und die Konstanz desselben während der Versuchsdauer, wo eine solche erwünscht schien, gewährleistete. Ein langer Metallkatheter wurde bis zum Nierenbecken vorgeschoben und an seinem freien Ende mit einem T-Rohr versehen;

1) Compt. rend. d. l. soc. biolog. Bd. 52.

2) l. c.

der eine Schenkel desselben war mit dem Abflußrohr verbunden und durch einen Quetschhahn verschlossen, der andere zum ersten senkrecht stehende diente als Manometerrohr, das mit Öl gefüllt wurde. Der von der Niere gelieferte Harn wurde also gegen den Druck der Ölsäule abgesondert und der gewollte Druck konnte mit Hülfe des Quetschhahns am Abflußrohr beliebig gewählt werden. Er betrug 7 bis 25 mm Hg. Schwarz[1]) ließ in einzelnen Versuchen den Harn der Widerstandsseite in einer Bürette allmählich emporsteigen, im allgemeinen wählte er die Methode Lindemanns. Auch Cushny[2]) bediente sich des T-Rohrs bei Drucken von 15—30 mm Hg.

Ich entschloß mich zu der einfachen Versuchsanordnung von Filehne und Ruschhaupt.[3])

In die Uretermündung der Widerstandsseite wurde die kurze Spitze einer Glaskanüle 1 cm weit eingeführt. Ein besonderer Abschluß erwies sich als unnötig, da gleich hinter der Spitze die Dicke der Kanüle stark anschwoll und so immer einen vollkommenen und sicheren Abschluß bewirkte. Die Kanüle war durch einen Gummischlauch mit dem Abflußrohr verbunden, das vermittels eines Stativs in beliebiger Höhe angebracht wurde und so wurde ein konstanter Druck erzielt. Die angegebenen Widerstände entsprechen in meinen Versuchen also ungefähr Wasserdrücken, da der Harn die allmählich wachsende und dann konstante Belastung bewirkte.

Eine besondere Erörterung bedarf der Umstand, daß sich bei der Einschaltung des Widerstandes zunächst ein Urinanteil von wechselnder Menge im Ureter und im Nierenbecken ansammelte.

Mit diesem Urinanteil, der nach Entfernung der Kanüle in kontinurierlichem starkem Strahl entleert wurde, konnte nicht in allen Versuchen in gleicher Weise verfahren werden angesichts des wechselnden Verhaltens des Ureterendrucks bei den verschiedenen Diuresearten. Während bei der Wasserdiurese die gewählte Druckhöhe immer schon in wenigen Minuten erreicht war, überwand der Ureterendruck bei Salz- und Harnstoffdiurese erst nach längerer Zeit, einer halben Stunde und mehr, den Widerstand. Infolgedessen habe ich bei den Wasserdiuresen und einige Male auch bei anderen Diuresen nach den halb- bis einstündigen Teilperioden den Ureterinhalt jedesmal abgelassen und mit dem unter Druck inzwischen ausgeflossenen Urin vereinigt. Sonst habe ich davon Abstand genommen und den Druck in der ganzen oft mehrstündigen Druckperiode nicht erniedrigt, inzwischen in den Teilperioden den Abfluß analysiert und erst am Schluß des ganzen Versuchs den Ureterinhalt (UR) abgelassen und für sich verarbeitet. Schlauch- und Kanüleninhalt kamen ebenfalls dazu.

---

1) l. c.
2) l. c.
3) l. c.

Ich will nicht unerwähnt lassen, daß nicht allein mit der Höhe des angewandten Druckes und dessen Dauer, sondern auch allmählich im Laufe der sich folgenden öfteren Druckversuche der gestaute Inhalt des Ureters und Nierenbeckens an Menge zunahm; dieselbe ist aus den Tabellen ersichtlich. Irgend welche nachteiligen Folgen haben die Versuche für den Patienten nicht gehabt.

Meine Versuche erstrecken sich auf die Veränderungen der Harnzusammensetzung unter Abschlußerschwerung bei Diuresen, die durch Wasser, Kochsalz, Harnstoff, Phloridzin und Theophyllin (Theocin) hervorgerufen sind, sowie durch Konbination von Harnstoff und Kochsalz mit Theophyllinwirkung. Die betreffenden Substanzen habe ich mit Ausnahme des Phloridzin per os eingegeben, da die bei Tieren so bequeme intravenöse Infusion nicht angängig war.

Ich lasse hier zunächst die erstgenannten Diuresen mit Ausnahme der Theocin- und des Phloridzinversuchs folgen:

Versuch I. Um 2 Uhr ein Liter dünnen Thee. Widerstand links.

Zeit	Rechts					Links					Widerstand in cm
	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	
2 h 51 m—3 h 21 m	263	0,07893	0,2062	0,05851	0,1539	164	0,1218	0,1997	0,05265	0,08634	40
3 h 30 m—4 h	251	0,08680	0,2179	0,04680	0,1175	64	0,1349	0,08636	0,04096	0,02621	60
4 h 04 m—4 h 30 m	182	0,09854	0,1794	0,07605	0,1385	198	0,1036	0,2051	0,07021	0,1390	0
Druckperiode	514	0,0825	0,4241	0,05279	0,2714	228	0,1255	0,2861	0,04937	0,11255	

	Wasser	N	Na Cl
Defizit links	286 ccm	0,1380 g	0,1588
	55 Proz.	32 Proz.	58 Proz.

Versuch II. Beginn des Versuchs 9 Uhr 15 Min. Von 9 Uhr 15 Min. bis 9 Uhr 30 Min. ein Liter Wasser p. os. Widerstand rechts.

Zeit	Rechts				Links				Widerstand in ccm
	Harn ccm	Δ	Na Cl Proz.	Na Cl g	Harn ccm	Δ	Na Cl Proz.	Na Cl g	
9 h 15 m—10 h 15 m	130	0,425°	0,3276	0,4259	300	0,465°	0,2928	0,8776	62
10 h 15 m—11 h 15 m	111	0,260°	0,07605	0,08441	379	0,260°	0,07605	0,2882	62
Druckperiode	241		0,2117	0,51031	679		0,1717	1,1658	

	Wasser	Na Cl
Defizit rechts	438 ccm	0,6555 g
	64 Proz.	56 Proz.

Versuch III. Um 8 Uhr 30 Min. ein Liter dünnen Thee. Widerstand links.

Zeit	Rechts					Links					Widerstand in cm
	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	
8h 40m — 10h 40m	775	0,0861	0,6673	0,1112	0,8616	129	0,3807	0,4911	0,2457	0,3170	60

	Wasser	N	Na Cl
Defizit links	646 ccm	0,1762 g	0,5446 g
	83 Proz.	26 Proz.	63 Proz.

Versuch IV. Um 2 Uhr 10 g Kochsalz in 200 ccm Wasser per os. Die Ureterkanüle bleibt während der ganzen Druckperiode liegen. Am Schluß fließen aus dem Ureter 22,5 cm ab (UR). Widerstand links.

Zeit	Rechts					Links					Widerstand in cm
	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	
2h 10m—2h 40m	36	0,8079	0,2909	1,056	0,3803	35	0,8019	0,2806	0,9026	0,3159	0
2h 45m—3h 15m	61	0,6295	0,3840	1,343	0,8191	30,5	0,7343	0,2240	1,170	0,3569	47
3h 15m—3h 45m	68	0,5703	0,3878	1,445	0,9828	33,0	0,7637	0,2520	1,099	0,3627	51
UR						22,5	0,8618	0,1939	1,066	0,2399	
Druckperiode	129	0,5982	0,7718	1,397	1,8019	86	0,7789	0,6699	1,115	0,9595	

	Wasser	N	Na Cl
Defizit links	43,0	0,1019 g	0,8424 g
	33 Proz.	13 Proz.	47 Proz.

Versuch V. Um 9 Uhr 10 g Kochsalz in 200 ccm Wasser. Widerstand rechts. Um 11 Uhr 30 Min. 300 ccm Wasser.

Zeit	Rechts						Links						Widerstand in cm
	Harn ccm	Δ	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	Harn ccm	Δ	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	
9—12	61	—1,125°	0,3318	0,2024	0,9361	0,5710	106,5	—1,185°	0,3304	0,3519	0,9594	1,0220	48
10—11	94	—1,27	0,3667	0,3447	1,041	0,9788	106,0	—1,145	0,3443	0,3651	1,0070	1,0670	48
11—12	133	—0,575°	0,1750	0,2328	0,3511	0,4670	186	—0,585°	0,1442	0,2681	0,3861	0,7181	48
Druckperiode	288		0,2708	0,7799	0,7001	2,0168	398,5		0,2472	0,9851	0,7046	2,8070	

	Wasser	N	Na Cl
Defizit rechts	110,5 cm	0,2052 g	0,7903 g
	27 Proz.	20 Proz.	35 Proz.

Versuch VI. Um 8 Uhr 15 Min. 10 g Kochsalz in 200 ccm. Wasser. Widerstand rechts.

Zeit	Rechts			Links			Widerstand
	Harn ccm	Na Cl Proz.	Na Cl g	Harn ccm	Na Cl Proz.	Na Cl g	
8h15m— 9h15m	11,5	1,199	0,1379	55,5	1,217	0,6754	62
9h15m—10h	40,5	1,252	0,5071	50,0	1,393	0,6963	62
10h —11h	30,5	1,264	0,3855	57,5	1,462	0,8410	62
UR	22,0	1,258	0,2767				
Ganze Periode	104,5	1,250	1,3072	163,0	1,357	2,2127	

	Wasser	Na Cl
Defizit rechts	58,5 ccm	0,8557 g
	36 Proz.	39 Proz.

Versuch VII. Um 8 Uhr 30 Min. bekommt Patient 20 g Harnstoff in 250 ccm Wasser. Widerstand links.

Zeit	Rechts					Links					Widerstand in cm
	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	
9h30m—10h30m	66,5	0,9559	0,6356	0,9326	0,6201	12,5	0,9072	0,1134	0,7021	0,08776	58
10h30m—11h30m	54,0	1,2100	0,6531	0,9426	0,5090	34,5	1,2520	0,4319	0,6275	0,2165	58
11h30m—12h30m	36,0	1,3920	0,5012	1,1210	0,4036	50,0	1,3520	0,6761	0,3510	0,1755	58
UR						31,0	1,2480	0,3871	0,2642	0,08191	
Druckperiode	156,5	1,1440	1,7899	0,9792	1,5327	128	1,2560	1,6085	0.4388	0,5617	

	Wasser	N	Na Cl
Defizit links	28,5	0,1814 g	0,9710
	18 Proz.	10 Proz.	63 Proz.

Versuch VIII. 20 g Harnstoff in 250 ccm Wasser per os. Widerstand links.

Zeit	Rechts					Links					Widerstand in cm
	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	Harn ccm	N Proz.	N g	Na Cl Proz.	Na Cl g	
9h20m—10h20m	85	0,8474	0,7202	0,8399	0,7139	4,5	0,9022	0,0406	0,6501	0,02925	59
10h20m—11h20m	63	1,0460	0,6588	0,9101	0,5733	26,5	1,0150	0,2689	0,6955	0,1843	59
11h20m—12h25m	51	1,1310	0,5768	1,0210	0,5207	46,0	1,1020	0,5067	0,2160	0,09945	59
UR						41,5	0,8906	0,3696	0,1832	0,07605	
Druckperiode	199	0,9824	1,9558	0,9084	1,8079	118,5	1,001	1,1858	0,3282	0,38905	

	Wasser	N	Na Cl
Defizit links	80,5 ccm	0,770 g	1,4188 g
	40 Proz.	39 Proz.	78 Proz.

Versuch IX. Um 5 Uhr 30 Min. 10 g **Kochsalz** in 200 ccm Wasser. Beginn des Versuchs 8 Uhr 15 Min. Widerstand **rechts**. 9 Uhr 15 Min. 20 g **Harnstoff** in 200 ccm Wasser per os.

Zeit	Rechts						Links						Widerstand in cm
	Harn ccm	Δ	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	Harn ccm	Δ	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	
8^{15}— 9^{15}	29	— 1,33 °	0,4969	0,1441	1,5220	0,4412	63	— 1,29 °	0,4745	0,2989	1,4040	0,8845	55
9^{15}— 9^{45}	30,5	— 1,21 °	0,5062	0,1580	1,5220	0,4639	83,5	— 1,21 °	0,5402	0,4512	1,1700	0,9770	57
9^{45}—10^{30}	39,5	— 1,18 °	0,8296	0,3277	0,9947	0,3929	79,0	— 1,15 °	0,7319	0,5782	0,9828	0,7764	58
10^{30}—11^{15}	27,0	— 1,33 °	0,9870	0,2665	1,1160	0,3002	52,5	— 1,39 °	0,9434	0,4953	1,0880	0,5714	61
UR	24,0	— 1,52 °	1,3090	0,3142	0,9361	0,2247							
Ganze Periode	150,0		0,8069	1,2105	1,2150	1,8229	272,0		0,6704	1,8236	1,1800	3,2093	

	Wasser	N	NaCl
Defizit rechts	122 ccm	0,6131 g	1,3864
	45 Proz.	33 Proz.	43 Proz.

Versuch X. Um 8 Uhr 35 Min. 20 g **Harnstoff** in 200 ccm Wasser per os. Widerstand rechts.

Zeit	Rechts					Links					Widerstand in cm
	Harn ccm	N Proz.	NaCl Proz.	NaCl Proz.	NaCl g	Harn ccm	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	
8^{35} — 9^{15}	67,5	0,6425	0,4337	0,6670	0,4502	157,0	0,4046	0,6352	0,5031	0,7900	61
9^{15} — 10^{00}	45,0	0,8243	0,3710	0,6612	0,2975	91,0	0,6580	0,5987	0,7079	0,6442	63
10^{00} — 10^{45}	38,5	1,021	0,3929	0,7372	0,2839	54,0	0,8638	0,4665	0,8952	0,4834	61
Ganze Periode	151,0	0,7930	1,1976	0,6829	1,0316	302,0	0,5628	1,7004	0,6349	1,9176	

Was nun die Resultate der vorstehenden Versuche im allgemeinen angeht, so lassen sich dieselben in folgenden Punkten kurz zusammenfassen:

1) **In sämtlichen Versuchen findet sich eine zum Teil sehr bedeutende Verminderung der Harnmenge auf der Widerstandsseite.**

2) **Ebenso weisen hier die absoluten Mengen des Stickstoffs und des Kochsalzes überall ein wesentliches Defizit auf.**

3) **In allen Versuchen ist dieses Defizit für die Chloride größer, als für den Stickstoff.**

4) **Bei den Harnstoffdiuresen tritt das Zurückbleiben der Chloridausscheidung in noch höherem Maße hervor, während das Stickstoff- und Wasserdefizit sich in den gegewöhnlichen Grenzen bewegt.**

5) Bei der Kochsalzdiurese ist dagegen der Unterschied zwischen Wasser- und Kochsalzdefizit nur gering; dieses letztere nähert sich somit mehr der Größe des Stickstoff defizits.

Die bei den einzelnen Versuchen beobachteten bemerkenswerten Einzelheiten werden in der eingehenden Besprechung näher erörtert werden.

Das würde im großen und ganzen den Resultaten entsprechen, die Cushny bei seinen Tierversuchen gefunden hat, und die auch bei der Durchsicht der Zahlen von Filehne und Ruschhaupt, die ihren Versuchen eine andere Berechnung, als Cushny zu Grunde legen, sich ergeben.

Wenn wir nun der Darstellung Cushny's und seinen Schlußfolgerungen uns anschließen wollten, der einfach unter der Voraussetzung, daß ohne den Gegendruck beiderseits die Ausscheidungsgrößen der frei sezernierenden Niere bestehen würden, den für das Wasser und die gelösten Bestandteile auf der Widerstandsseite fehlenden Anteil absolut und prozentualiter festgestellt und dann als resorbiert angibt, so wäre damit auch für meine Versuche das Bestehen einer Resorption und ihre Erhöhung durch verlangsamte Strömung ohne weiteres erwiesen.[1]) Aber es ist doch nicht angängig, das wirkliche Bestehen einer Resorption in der Weise beweisen zu wollen, daß man bei Verwertung der erlangten Versuchsresultate diese Resorption bereits zur Voraussetzung macht. Ein Beweis wäre doch erst dann erbracht, wenn keine andere Möglichkeit des Geschehens übrig bliebe.

Betrachten wir jedoch einmal die erhaltenen Zahlen mit Cushny einseitig unter dem Gesichtswinkel der Resorptionisten, nach denen also zunächst beiderseits das gleiche Glomerulusfiltrat in gleicher Menge den Harnkanälchen zufließt, und hier erst durch Resorption die in den Versuchszahlen sich ausdrückenden Differenzen zustande kommen: Dem zunächst sich ergebenden Einwand, warum denn die Resorption nicht eine gleichmäßige für Wasser und alle gelösten Bestandteile sei, einem Einwande, der sich besonders bei den Harnstoffdiuresen aufdrängt, (Vers. 7 u. 8) weis Cushny eine annehmbare Erklärung entgegenzusetzen. Angesichts der Tatsache, daß hier die Chloride stärker, als das Wasser resorbiert sein müßten und am wenigsten der Harnstoff, meint Cushny, daß der Harnstoff weniger leicht von den Zellen der Harnkanälchen resorbiert werde, als das

1) Die als „Defizit“ angegebenen Zahlen am Schluß meiner einzelnen Versuche geben die Berechnungsweise Cushnys wieder.



Kochsalz und der so zurückbleibende Harnstoff auch einen gewissen Teil des Wassers von der Resorption zurückhalte; er spricht von einem „osmotischen Widerstand“, den der nicht durchgehende Harnstoff leiste und durch den er den Anteil des Wassers an der Resorption beschränke. Ferner beruft er sich auf die Beobachtung Hofmeisters[1]), daß eine Gelatineplatte, die in eine Kochsalzlösung gelegt wird, mehr Salz als Wasser aufnimmt; gerade so schienen sich auch die Nierenepithelien zu verhalten. In Konsequenz dieser Anschauungen mußte bei Fehlen des Überschusses von Harnstoff, also bei reiner Kochsalzdiurese, das Überwiegen des Kochsalzdefizits über das an Wasser aufhören, und in der Tat zeigen die dahingehenden Untersuchungen Cushny's, daß bei Infusion von Kochsalz allein die Nieren auf der Widerstandsseite gleichviel oder etwas weniger Kochsalz- als Wasserverlust hatten. Auch bei meinen Kochsalzdiuresen fehlt der beträchtliche Unterschied zwischen Wasser- und Kochsalzdefizit (Vers. 4, 5 und 6; letzteres ist zwar noch um ein weniges höher, als ersteres, aber die Differenz kommt gegenüber den beiden Harnstoffdiuresen kaum in Betracht. Cushny findet in diesen Verhältnissen eine wertvolle Erklärung für die größere diuretische Wirkung des Harnstoffs im Vergleich mit der des Kochsalzes, in dem ersterer die Wasserresorption hindere und so ein reichlicheres Glomerulusfiltrat zum Ureter gelangen lasse.

Aber die Harnstoffdiuresen geben nicht unter allen Verhältnissen die gleichen Resultate, wie meine Versuche 9 und 10 zeigen, die den Einfluß der Harnstoffdiurese bei kochsalzreichem Körper illustrieren. In diesem Falle sind Kochsalz und Wasser prozentual in ungefähr gleicher Menge an dem Defizit beteiligt, was die Anhänger der Resorptionslehre damit erkären werden, daß der kochsalzreiche Körper eben weniger geneigt ist, Kochsalz zu resorbieren.

Ein ähnliches Verhalten bezüglich des supponierten Resorptionsanteils von Wasser und Kochsalz, wie bei der Kochsalzdiurese, finden wir bei der Wasserdiurese (Vers. 1 und 2). Auch hier ist der Prozentsatz des „resorbierten“ Kochsalzes nicht wesentlich verschieden von dem des Wassers.

Gerade eine reine Wasserdiurese fehlt in den Untersuchungen Cushny's und gerade dies gar nicht zu erwartende Verhalten der Wasser- und Kochsalzdiuresen in der „Resorption“ des Wassers und Salzes auf der Widerstandsseite bedarf einer besonderen Erklärung, da es mit den Vorgängen bei beiden Diuresearten nicht ohne weiteres

1) Archiv f. exper. Path. Bd. 28. 1891.

in Einklang zu bringen ist. Bei der Wasserdiurese haben die Nieren die Aufgabe, unter möglichster Schonung des normalen Kochsalzbestandes des Körpers möglichst viel Wasser fortzuschaffen. Die außerordentlich geringe Kochsalzkonzentration der entleerten Urine ist der Ausdruck dafür, wie die Nieren sich dieser Aufgabe entledigen. Umgekehrt soll bei der Kochsalzdiurese möglichst viel Kochsalz unter Sicherung des Wasserbestandes ausgeführt werden; daher die Konzentrationszunahme des Urins, der dabei reichlicher wird, weil das Kochsalz zu seiner Fortschaffung eines ziemlich hohen Prozentsatzes von Wasser bedarf. Angesichts dieser Verschiedenheit beider Diuresearten aber ist das Verhalten der entsprechenden Wasser- und Kochsalzverminderung bei den Druckversuchen kaum verständlich. Filehne und Ruschhaupt machen der Filtrations-Resorptionshypothese bei Erörterung der normalen Wasser- und Salzdiurese den Einwurf, daß sie beide Male das gleiche Glomerulusfiltrat in gleicher Menge das Filter passieren lasse, um dann die geringe Kochsalzkonzentration bei der Wasserdiurese durch Resorption der Chloride, die hohe Kochsalzkonzentration bei der Salzdiurese durch Resorption von Wasser zu erklären: „so liege für die Resorptionisten den beiden Diuresen ein einfaches Schaukelspiel zu Grunde.“ Diesen Erörterungen reiht sich nun der wichtige Einwand an, daß wir bei der Wasserdiurese auf der Widerstandsseite, auf der doch das langsamere Fließen gerade die Resorption so außerordentlich begünstigen sollte, das Kochsalz, dessen Resorption nach der Theorie ja im Gegensatz zum Wasser mit allen Kräften angestrebt wird, überhaupt nicht stärker (Vers. 1) oder sogar weniger (Vers. 2) „resorbiert“ anzunehmen haben, als das Wasser, und ferner daß wir bei der Kochsalzdiurese, bei der doch die möglichste Resorption von Wasser als die Aufgabe der Harnkanälchen betrachtet wird, in Cushny's Versuchen die gleiche relative „Resorption“ von Wasser und Kochsalz, in meinen sogar eine etwas stärkere von Kochsalz vorfinden.

Dieser Widerspruch wird noch verstärkt durch den Versuch einer Wasserdiurese am kochsalzreichen Körper. Der Kochsalzreichtum wurde dadurch erzielt, daß der Mann mehrere Stunden vor dem Versuch 10 gr Kochsalz per os bekam, so daß also bei Einleitung der Wasserdiurese (Vers. 3) eine gewisse Retention von Chloriden bestand. Aus der prozentualen Berechnung des Defizits ergiebt sich, daß die supponierte Resorption von Wasser in diesem Falle sogar erheblich größer war (83 Proz.), als die von Kochsalz (63 Proz.). Nun kann hier die Erklärung nicht gelten, daß der

durch die vorhergehende Kochsalzdiurese wasserarme Körper möglichst viel Wasser resorbiert habe, während er bei seinem Kochsalzreichtum kein Bedürfnis zu der Zurücknahme vom Kochsalz gehabt habe. Denn, wenn der Körper wasserarm war, hätte er das ihm reichlich zugeführte Wasser ja gleich retinieren können und brauchte es nicht erst in die Glomeruluskapseln zu filtrieren, um es dann zurückzuholen; zudem geht ja die Abwesenheit eines besonderen Wasserbedürfnisses aus der ganz enormen Wasserausscheidung der anderen Niere hervor. Aber selbst wenn wir gelten lassen wollen, daß in diesem Falle die Kochsalzresorption wegen des Kochsalzreichtums des Körpers geringer gewesen sei, dann muß es uns ganz unverständlich bleiben, daß wir sogar bei der Kochsalzdiurese, wo alles auf die möglichste Eliminierung des Salzes hin drängt, eine so erhebliche „Resorption" anzunehmen gezwungen sind, wie sie in den Zahlen des Defizits ihren Ausdruck findet. (Vers. 4, 5 und 6).

Liegt es da nicht viel näher, statt an eine vermehrte „Resorption" auf der Widerstandsseite an eine irgend wie verursachte Behinderung der Ausscheidung zu denken?

Wir sahen soeben, daß auch dann, wenn wir den Resultaten der Druckversuche die Anschauungen und die Berechnungsweise Cushny's, der bereits von vornherein auf dem Boden der strengen Filtrations-Resorptionshypothese steht, zu Grunde legen, auf schwerwiegende Widersprüche stoßen. Eine anders gerichtete Betrachtungsweise wird dieselben noch vermehren. Filehne und Ruschhaupt[1]), die wie Cushny, jedoch unabhängig von ihm, an Kaninchen arbeiteten, haben bei der Erörterung ihrer Versuche mit Recht den größeren Wert auf das prozentuale Verhalten der infundierten Substanzen in den unter Druck entleerten Urinportionen im Vergleich zur anderen Seite gelegt. Im Gegensatz nämlich zu der alle Harnbestandteile betreffenden Abnahme der absoluten Mengen bei den verschiedenen Diuresen, gestalten sich die prozentualen Verhältnisse sehr mannigfaltig, ja es zeigt sich geradezu ein gewisses antagonistisches Verhalten einzelner Bestandteile in ihrer Reaktion auf den gesetzten Widerstand.

Gehen wir wiederum aus von den Harnstoffdiuresen, so sehen wir den Prozentgehalt der Urine an Stickstoff auf der Druckseite gleich dem der Normalseite bezw. innerhalb der auch normal vorkommenden Schwankungen liegend (Vers. 7 und 8) oder auch gegenüber der Normalseite nur wenig erhöht

1) l. c.

(Vers. 9 u. 10). Der Prozentgehalt an Kochsalz ist dabei gewöhnlich ganz beträchtlich geringer (Vers. 7 u. 8); über die Abweichungen in den Versuchen 9 u. 10 wird noch zu sprechen sein.

Bei den Kochsalzdiuresen ist der prozentuale Stickstoffgehalt, — wie bemerkenswerter Weise in sämtlichen Versuchen — erhöht, der relative Kochsalzgehalt entweder gleich (Vers. 5 und 6) oder nur wenig verändert (Vers. 4).

Bei der Wasserdiurese ist der sehr niedrige Prozentgehalt an Kochsalz beiderseits gleich bezw. unwesentlich verringert (Vers. 1 und 2).

Bei der Wasserdiurese am kochsalzreichen Körper ist der prozentuale Stickstoff- und Kochsalzgehalt auf der Druckseite größer. (Vers. 3).

Die Harnstoffdiurese bei kochsalzreichem Körper ergibt zuerst höheren relativen Kochsalzgehalt auf der Widerstandsseite, später ist er beiderseits ziemlich gleich, während der zu Beginn etwas verminderte Prozentgehalt am Stickstoff dann auf der Druckseite ebenfalls ansteigt. (Vers. 9).

Diese Versuchsergebnisse entsprechen in den wesentlichsten Punkten denen von Filehne und Ruschhaupt und ergeben sich auch aus den Protokollen Cushny's, wenn man an ihnen die fehlenden entsprechenden Berechnungen vornimmt.

Betrachten wir wiederum unter diesen neuen Gesichtspunkten die Resultate zunächst im Sinne der Resorptionslehre: Dann ist bei der Harnstoffdiurese die gleiche oder höhere Stickstoffkonzentration des Widerstandsharns mit Cushny dahin zu erklären, daß eben der Harnstoff weniger gut resorbiert wird, als das Wasser, und wenn er auch, wie oben angenommen, einen Teil des Wassers an der Resorption hindert (osmotischer Widerstand Cushny's) so geschieht das doch nicht in dem Maße, um den Prozentgehalt an Harnstoff auf der Druckseite zu vermindern. Dabei bleibt immer die merkwürdige Tatsache übrig, daß hier überhaupt Harnstoff zurückgenommen werden soll — und das absolute Defizit läßt keine andere Wahl. Nach den Untersuchungen Pototzky's[1]) steigert nun die Harnstoffdiurese die Ausfuhr von Kochsalz nicht unbeträchtlich; der Körper, der normalen Kochsalzgehalt hat, wird also durch die Harnstoffdiurese immer kochsalzärmer, hat also das Bestreben, möglichst viel Kochsalz zurückzuholen. Dieser Kochsalzhunger führt dementsprechend auf der Druckseite, wo die Verhältnisse für die Re-

1) Pflügers Arch. Bd. 91. 1902.



sorption so günstig liegen, zu einer sehr ausgiebigen Salzresorption: in Übereinstimmung hiermit sehen wir den Prozentgehalt an Kochsalz hier ganz bedeutend sinken und die Differenz gegen die freie Seite mit der Dauer des Versuchs immer größer werden. (Vers. 7 und 8).

Das zunächst bezüglich des prozentualen Kochsalzgehaltes abweichende Ergebnis der reinen Harnstoffdiurese (Vers. 10) kann so erklärt werden, daß ein geringer Überschuß an Kochsalz der Ausscheidung harrte, so daß zu Beginn der Harnstoffdiurese das Resorptionsbedürfnis für Salz weniger stark war und so der Prozentgehalt auf der Druckseite höher blieb, als auf der freien. Im weiteren Verlauf des Versuchs sehen wir dann auch hier den prozentualen Salzgehalt auf der freien Seite stärker steigen, als auf der Widerstandsseite und die Differenz allmählich größer werden. Leider mußte der Versuch aus äußeren Gründen früher abgebrochen werden, so daß die weitere Zunahme der Differenzen nicht abgewartet wurde.

Bei der Kochsalzdiurese besteht ein Bedürfnis für die Salzresorption nicht, wohl aber für die Wasserresorption; dementsprechend sehen wir den Prozentgehalt an Kochsalz nicht sinken wie bei der Harnstoffdiurese, er bleibt auf der Druckseite gleich dem der freien Seite (Vers. 5) oder ist doch nur wenig vermindert (Vers. 6). Eine stärkere Abnahme des Prozentgehaltes an Salz finden wir in Versuch 4, jedoch ist das abweichende Ergebnis wohl in dem hohen Prozentgehalt des Urins an Stickstoff zu suchen, so daß wir, wenn auch nur angedeutet, die Verhältnisse der Harnstoffdiurese vor uns haben. Der Versuch wurde im Gegensatz zu den anderen nachmittags vorgenommen, womit die immerhin der Diskussion bedürfende Abweichung erklärt scheint.

Wenig verständlich ist vom Standpunkte der Resorptionslehre, daß bei der Wasserdiurese der Prozentgehalt an Kochsalz sich in gleicher Weise, wie bei der Kochsalzdiurese verhält: er ist beiderseits gleich oder bewegt sich doch nur in den auch normal sich findenden Differenzen (Vers. 1 und 2), während man nach den oben bereits angestellten Erörterungen eine erhebliche Abnahme erwarten sollte. Bei der Wasserdiurese am kochsalzreichen Körper (Vers. 3) sahen wir sogar, daß auf der Widerstandsseite eine ganz erhebliche Eindickung des Harns zu stande kommt; der Salzprozentgehalt wächst hier auf mehr als das Doppelte der freien Seite, obgleich hier bei der Überschwemmung des Körpers mit Wasser kein Grund zu einer so erheblichen „Resorption“ vorliegen kann. Im reinen

Kochsalzversuch war es die Wasserverarmung, die nach der Resorptionslehre die Eindickung des Harns auf der Widerstandsseite erklären mußte, jetzt, wo eine Wasserarmut ausgeschlossen ist, sehen wir uns der gleichen Erscheinung gegenüber, ohne daß uns die Annahme der gleichen Ursache erlaubt wäre.

Filehne und Ruschhaupt haben bei Glaubersalzdiuresen am kochsalzreichen Tiere Resultate erhalten, auf die sie wegen ihrer Unvereinbarkeit mit den Voraussetzungen der Resorptionslehre besonderes Gewicht legen. Da ich bei der Einleitung einer Harnstoffdiurese am kochsalzreichen Körper in meinem Falle die gleichen Ergebnisse hatte, seien sie auch hier näher besprochen. Es stellte sich heraus, daß im Beginn der Harnstoffdiurese der prozentuale Salzgehalt auf der Druckseite ganz wesentlich höher ist, als auf der Normalseite, während er beiderseits nachher ziemlich gleich wird. (Vers. 9). Da es sich um einen kochsalzreichen Körper handelt, der vorher durch Kochsalzdiurese wasserarm geworden ist, so resorbiert er nach der angewandten Theorie möglichst viel Wasser und möglichst wenig Kochsalz; also wird der Harn auf der Druckseite, wo die verlangsamte Strömung diesem Bestreben günstig ist, wesentlich konzentrierter an Salz sein, als auf der freien. Nun ist aber zur selben Zeit der höheren Kochsalzkonzentration der Stickstoffgehalt auf der Druckseite niedriger, was wieder nur zu verstehen durch eine verringerte Wasserresorption, hervorgerufen durch den „osmotischen Widerstand“ des Harnstoffs, während wir eben noch eine verstärkte Wasserresorption annehmen mußten; oder wir müßten eine stärkere Harnstoffresorption heranziehen, die anzunehmen im Beginn der Harnstoffdiurese, wo alles auf die Elimination von Harnstoff hindrängt, nicht angängig wäre, ganz abgesehen davon, daß wir gleich nachher die Erhöhung der Harnstoffkonzentration neben dem Gleichbleiben der Kochsalzkonzentration wieder damit erklären müssen, daß eben Wasser und Salz sehr leicht resorbiert werden, der Harnstoff aber nicht. Mit Recht sehen daher Filehne und Ruschhaupt in diesem Versuchsresultat unlösbare Widersprüche für die Resorptionstheorie.

Ein besonderes Interesse mußten Versuche bieten, wie die durch Purinkörper erzeugte Diurese den Widerstandsharn beeinflussen würde.

Während zahlreiche Autoren mit v. Schroeder[1]) die Wirkung dieser Diuretica als Reiz der spezifischen Zellen der Harnkanälchen

1) Arch. f. exper. Path. Bd. 22 1887 u. Bd. 24 1888.

zu verstärkter Sekretion auffassen und die bei den Purindiuresen eintretende Erhöhung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Nieren als Folge der vermehrten Nierentätigkeit betrachten, stellen speziell die Anhänger der Filtrations-Resorptionstheorie (v. Sobieranski[1]), O. Loewi[2]) u. a.) die stärkere Durchblutung als primäre Wirkung in den Vordergrund. Durch sie würden die Glomeruli zu verstärkter Tätigkeit angeregt, und so resultiere ein vermehrtes Filtrat; dieses aber entgehe infolge einer durch das Diuretikum verursachten Resorptionslähmung der Kanälchenepithelien der Eindickung (v. Sobieranski) und gelange so zum Ureter. Gegen diese Anschauungen sind jedoch zahlreiche berechtigte Einwände erhoben worden. So sind die Resultate der Untersuchungen, nach denen die Purinkörper neben der Harnmenge auch die Ausscheidung der gelösten Stoffe, speziell des Kochsalzes, wesentlich steigern (Dreser[3]), und zwar nicht nur absolut mit der vermehrten Wasserausfuhr, sondern auch prozentual, ebenso wie die von E. Meyer[4]) bei Diabetes insipidus gemachte Beobachtung, daß Theocin eine erhöhte Stickstoff-, Phosphor- und Elektrolydenausscheidung bewirkte, wobei ohne vermehrte Harnmenge die Konzentration der letzteren zunahm, mit einer Lähmung der Rückresorption nicht vereinbar. Ein wichtiger Einwand gegen diese Vorstellung ergiebt sich auch aus der Versuchsanordnung von S. Weber[5]), der bei der Kombination von Salz- und Theophyllindiurese einen Harn von gleichem prozentualem Kochsalzgehalt erzielte, wie bei der Salzdiurese allein, während doch bei der zu erwartenden Resorptionslähmung ein salzärmerer Harn resultieren mußte.

Meine entsprechenden Versuche umfassen die Theocindiurese unter normalen Verhältnissen, sowie kombinierte Harnstoff-Theocin- und kombinierte Kochsalzdiurese unter einseitig eingeschaltetem Widerstand. (Vers. XI, XII, XIII siehe S. 260 u. 261.)

Wenn überhaupt die Veränderungen in der Quantität und Qualität des auf der Druckseite gelieferten Urins auf Resorption beruhen so spricht das erhebliche Defizit, das auch hier der Widerstandsharn aufweist, zum mindesten klar gegen eine Lähmung oder auch nur Störung der Resorptionsfähigkeit der Kanälchenepithelien. Im ganzen haben die kombinierten Theocindiuresen in ihrem Verlaufe den betreffenden einfachen Diuresen analoge Eigenheiten, so daß eine eingehende Besprechung über ihre Stellung zur Resorptionsfrage an dieser Stelle nur Wiederholungen des schon Gesagten bringen würde.

---

1) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 35. 1895.
2) Ebenda Bd. 53, 1905; Wien. Klin. Wochenschr. 1907, No. 1.
3) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 29, 1892; Berl. Klin. Wochenschr. 1903.
4) Arch. f. Klin. Mediz. Bd. 82. 1905.
5) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 54. 1905.

Versuch XI. Um 7 Uhr ein Liter Wasser. Um 8 Uhr 35 Min. 0,4 g Theocin. natrio-acetic. per os. Widerstand links.

Zeit	Rechts					Links					Widerstand in cm
	Harn ccm	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	Harn ccm	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	
8 h 40 m— 9 h 40 m	319	0,1372	0,4375	0,5442	1,7360	5,0	0,3359	0.0168	0,3510	0,01755	58
9 h 40 m—10 h 40 m	243	0,1680	0,4083	0,7839	1,9050	5,5	0,2545	0,0140	0,5319	0,02925	58
10 h 40 m—11 h 40 m	153	0,2324	0,3555	0,9119	1,4410	14,0	0,2800	0,0392	0,5016	0,07021	58
UR						56,5	0,4882	0,2758	0,2900	0,1639	
Ganze Periode	715	0,1680	1,2014	0,7142	5,0820	81,0	0,4269	0,3458	0,3469	0,2809	

	Wasser	N	NaCl
Defizit links	634 ccm	0,8556 g	4,8011 g
	88 Proz.	71 Proz.	94 Proz.

Versuch XII. Um 8 Uhr 20 g Harnstoff. Bei Beginn des Versuchs 0,4 g Theocin natrio-acetic. per os. Widerstand links.

Zeit	Rechts					Links					Widerstand in cm
	Harn ccm	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	Harn ccm	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	
8 h 30 m— 9 h 30 m	183	0,4507	0,8249	0,5909	1,0810	22,5	0,4479	0,1008	0,2080	0,0468	59,5
9 h 30 m—10 h 30 m	175	0,4987	0,8744	0,8660	1,5160	50,0	1,0750	0,5375	0,2925	0,1462	59,5
10 h 30 m—11 h 30 m	110,5	0,6103	0,6744	0,9477	1,0470	51,5	1,1140	0,5740	0,2614	0,1340	59,5
UR						43,0	1,0160	0,4367	0,2177	0,09361	
Ganze Periode	468,5	0.5065	2,3737	0,7776	3,644	167,0	0,9874	1,6490	0,2323	0,4212	

	Wasser	N	NaCl
Defizit links	301,5 ccm	0,7247 g	3,2228 g
	64 Proz.	30 Proz.	88 Proz.

Versuch XIII. Um 8 Uhr 10 g Kochsalz in 200 ccm Wasser. 8 Uhr 40 Min. 0,4 g Theocin natrio-acetic. per os. Widerstand links.

Zeit	Rechts						
	Harn ccm	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	P Proz.	P g
8 h 40 m— 9 h 40 m	115	0,2687	0,3091	1,1990	1,3790	0,04101	0,04715
9 h 40 m — 10 h 40 m	159	0,2030	0,3227	1,2280	1,9540	0,02701	0,04293
10 h 40 m — 11 h 40 m	136	0,3570	0,4854	1,2990	1,7660	0,02950	0,04013
UR							
Ganze Periode	410	0,2724	1,1172	1,2440	5,0990	0,03175	0,13021

Nur tritt die überall beobachtete mäßige Konzentrationserhöhung des Gesamtstickstoffs auf der Druckseite in sehr erheblichem Maße in den Vordergrund, ebenso wie bei der kombinierten Salzdiurese die stärkere Salzkonzentration auf der Druckseite zu Beginn auffällt. Es schafft also das Theocin Verhältnisse, die es auch der unter Widerstand arbeitenden Niere ermöglicht, besser mit dem ihr aufgedrungenen Plus fertig zu werden, als sonst.

Wenn so die durch einseitigen Widerstand erzielten Veränderungen des Harns einer einheitlichen Erklärung vom Standpunkte der Resorptionstheorie nicht zugänglich sind, müssen wir uns nach anderen Möglichkeiten ihres Zustandekommens umsehen.

Es ist zunächst von Lindemann[1]) im Anschluß an Hermann eine durch den Gegendruck bewirkte Störung in der Blutversorgung der Niere dafür verantwortlich gemacht worden, und er meint, daß vielleicht auch noch ein von Timofeewski[2]) angenommener Einfluß auf die Innervation der Nierengefäße mit in Betracht komme. Bei seinen daraufhin angestellten Versuchen konstatierte er, daß ein Gegendruck von 100—200 mm Hg im Ureter eine Verlangsamung des Blutausflusses aus der Vena renalis zur Folge hatte. Die gleichzeitig vorgenommenen Onkometermessungen registrierten ein merkliches Anwachsen des Nierenvolumens, das er ebenfalls auf venöse Stauung zurückführt. Derartige hohe Drucke sind aber weder von Cushny, noch von Filehne und Ruschhaupt und auch in meinen Versuchen niemals angewandt worden.

Immerhin schließt auch die Anwendung so niedriger Drucke die allmähliche Entstehung einer Zirkulationsstörung nicht aus.

1) l. c.
2) Zit. bei Lindemann.

Harn ccm	Links						Widerstand in cm
	N Proz.	N g	NaCl Proz.	NaCl g	P Proz.	P g	
5,5	0,2800	0,0154	1,3820	0,07605	0,03637	0,0200	60
41,5	0,4846	0,2030	1,0150	0,4212	0,06026	0,0250	60
49,0	0,7884	0,3864	0,7521	0,3685	0,05817	0,0285	60
41,5	0,7997	0,3318	0,6345	0,2632	0,05303	0,02201	
137,5	0,6813	0,9366	0,8023	1,1289	0,06945	0,0955	

Defizit links	Wasser	N	NaCl	P
	272,5 ccm 66 Proz.	0,1806 g 16 Proz.	3,9701 g 77 Proz.	0,03471 g 26 Proz.

Denn wenn der Zweck der Abschlußerschwerung erreicht wird, muß es ja unbedingt wenigstens zeitweise zu einem erhöhten Stauungsdruck und eventuell auch zu einer geringen Erweiterung der Harnkanälchen kommen; das aber kann sehr wohl zu einer Erschwerung der Zirkulation in dem die Harnkanälchen umspinnenden Gefäßnetz führen. Aber selbst wenn wir diesen Modus des möglichen Geschehens beiseite lassen, wird sicherlich ein Teil der funktionierenden Gebilde der Niere durch die Abflußerschwerung ganz wesentlich beeinträchtigt werden müssen, das sind die Glomeruli. Wenn nicht im Verlauf der Kanälchen selbst, so muß sich die künstliche Stauung des Nierensekrets dort äußern, wo ein Ausweichen vor dem Druck nicht mehr möglich ist, im blinden Ende der Kanälchen, den Kapselgebilden der Glomeruli. Die nächste Folge wird zuerst eine stärkere Füllung des Kapselraumes, dann eine Verlangsamung des Abflusses des Glomerulusfiltrats sein. Das erstere ist gleichbedeutend mit einer Kompression, also Zirkulationsbehinderung der Gefäßknäuel, die von der Kapsel fest umschlossen sind, worauf auch Ad. Loeb[1]) aufmerksam macht. Einen Ausdruck in dem verminderten Abfluß aus der Nierenvene braucht diese Behinderung der Glomerulusströmung nicht zu finden, da ja genügend Kollateralen zur Verfügung stehen. Von schwerwiegenderer Bedeutung aber ist gerade für die Filtrationstheorie die Flüssigkeitsansammlung in der Kapsel und die damit verknüpfte Verlangsamung des Abflusses. Schon Bowman[2]) legte besonderes Gewicht auf den schnellen Abfluß des Glomerulusfiltrats in die Harnkanälchen für eine ungestörte Filtration; er nahm für alle Tiere und auch für den Menschen im Kapselraum ein Flimmerepithel an, das jedoch bisher nur bei einzelnen Tierarten nachgewiesen ist; dadurch werde jede Stauung von Flüssigkeit in den Glomerulis vermieden und dauernd eine erhebliche Druckdifferenz zwischen dem Inhalt des Gefäßknäuels und dem Innenraume der Kapsel aufrecht erhalten. Wie dem auch sei, es ist undenkbar, daß die gar nicht zu umgehende Stauung im Kapselraum bei den Druckversuchen nicht ein mehr oder weniger starkes Hindernis für die Filtration werden sollte. Aber auch, wenn wir mit Heidenhain auch in den Glomerulis rein sekretorische Vorgänge annehmen, müssen die geschilderten Veränderungen der Druckverhältnisse zu beiden Seiten der trennenden Membran einen störenden

1) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 54, 1906.

2) Zit. nach Metzner in Nagels Handbuch d. Physiologie, 2. Bd. Braunschweig 1906.

Einfluß auf die Arbeit der Glomeruli ausüben, ganz abgesehen davon, daß durch den Druck eine direkte Funktionsschädigung der zarten Kapselepithelien durchaus wahrscheinlich ist. Die Verringerung und wahrscheinlich auch Änderung der Glomerulusflüssigkeit aber kann man sich sehr wohl gefolgt denken von einer verminderten Leistung der Kanälchenepithelien, selbst wenn man den auf ihnen lastenden Druck als unschädlich hinstellen wollte; es können durch den geringeren Glomerulusstrom die Kanälchenepithelien „weniger gut entlastet werden“, um mit Heidenhain[1]) zu reden, der die sekretorische Abfuhr von Harnstoff aus den Zellen direkt bedingt sein läßt durch die Wassermenge, welche von den Kapseln her an den Zellen vorüberströmt.

Läßt man diese durch die Abflußerschwerung bewirkten Veränderungen der Nierenfunktion als möglich gelten, und selbst gegen ihre Wahrscheinlichkeit lassen sich schlagende Einwände kaum erheben, so werden die beobachteten Eigenschaften des Widerstandsharns vom Standpunkte der Sekretionstheorie durchaus verständlich. Wenn wir demnach den Versuch machen, die beobachteten Ergebnisse nach der durch zahlreiche neuere Untersuchungen geklärten und erweiterten Bowman-Heidenhain'schen Theorie zu erklären, nach der in den Glomerulis Wasser und für gewöhnlich die Chloride, in den Harnkanälchen Harnsäure, Phosphate und wahrscheinlich auch Harnstoff sezerniert werden, so würde also zunächst bei der Wasserdiurese auf der Druckseite in den Glomerulis dieselbe, nur quantitativ geringere Flüssigkeit sezerniert werden, die also den gleichen prozentualen Kochsalzgehalt, wie die Normalseite hat. Der gleiche oder auch höhere Prozentgehalt an Stickstoff ist ebenfalls leicht verständlich, da ja der Harnstoff in den Epithelien in eine geringere Flüssigkeitsmenge hinein sezerniert wird. Daß dabei die absolute Harnstoffmenge der anderen Seite nicht erreicht wird, wäre eine Folge des die volle Funktion der Zellen nicht gestattenden Druckes. Bei der Harnstoffdiurese können wir das Verhalten des Stickstoffs in derselben Weise erklären; für die starke Verminderung des prozentualen Kochsalzgehaltes können wir als Grund angeben, daß die Eliminierung des aufgedrungenen Harnstoffs in den Kanälchen nicht ohne Wasser erfolgt, so daß die an Menge verminderte Glomerulusflüssigkeit in den Kanälchen eine Zunahme von Wasser und Harnstoff, aber nicht

1) Hermanns Handb. d. Physiologie Bd. V, 1. Leipzig 1883.

von Kochsalz bekommt. Diese Ursache der Kochsalzverminderung bei der Harnstoffdiurese fällt natürlich fort, wenn bei kochsalzreichem Körper außer Harnstoff in den Kanälchen auch Kochsalz eliminiert wird, worüber gleich zu sprechen ist. Oder wir müssen im Gegensatz zu der Resorptionstheorie, die das Kochsalz, infolge des am Körper sich vollziehenden Kochsalzraubes, auf der Druckseite besser zurückresorbieren läßt, annehmen, daß die Widerstandsniere von vornherein das Kochsalz weniger gut ausscheiden kann.

Bei der Kochsalzdiurese würde der gleiche oder höhere Prozentgehalt an Salz damit zu erklären sein, daß auch hier die Glomeruli weniger Sekret liefere und das überschüssige Kochsalz in den Kanälchen ausgeschieden werde. Der Gedanke, daß für das Kochsalz eine doppelte Ausscheidungsstelle anzunehmen sei, so daß bei der Wasserdiurese, bei der möglichst wenig Wasser ausgeschieden wird, alles Kochsalz mit dem Wasser aus den Glomerulis stamme, bei Salzdiurese aber der Körper sich des überschüssigen Salzes unter möglichster Wassersparung durch die Kanälchenepithelien entledige, wird schon von Filehne und Ruschhaupt[1]) und jüngst auch von Ad. Loeb[2]) diskutiert und durch die Untersuchungen von Asher und Tropp[3]) wahrscheinlich gemacht. So erklärt sich auch das Ergebnis der Wasserdiurese bei kochsalzreichem Körper durch Hinzufügen von Kanälchenkochsalz zu der verminderten Glomerulusflüssigkeit. Nehmen wir endlich noch dazu den Ausfall des Versuches mit Kochsalz und Theocin, durch das die Zellen der Harnkanälchen zu intensiverer Tätigkeit angeregt werden, so sprechen auch meine Resultate für die Ausscheidung von Kochsalz in den Kanälchen.

Eine nicht unwesentliche Stütze für diese Auffassung bietet das Resultat meines Phloridzinversuchs: (Vers. XIV.)

Versuch XIV. Um 9 Uhr 10 Min. 0,2 g Phloridzin subkutan.
Widerstand rechts.

Zeit	Rechts						Links						Widerstand in cm
	Harn ccm	Δ	Sacch. Proz.	Sacch. g	NaCl Proz.	NaCl g	Harn ccm	Δ	Sacch. Proz.	Sacch. g	NaCl Proz.	NaCl g	
9^{10}—10^{00}	48	—1,4650	2,92	1,402	0,8776	0,4212	72	—1,445	2,31	1,663	0,9594	0,6907	59
10^{00}—10^{50}	46	—1,315	2,90	1,335	0,7782	0,3580	69	—1,325	2,66	1,835	0,9067	0,6256	62
10^{50}—11^{40}	45	—1,345	2,68	1,206	0,7898	0,3554	57	—1,380	2,56	1,459	0,9594	0,5469	56
Ganze Periode	139		2,836	3,943	0,8162	1,1346	198		2,503	4,957	0,9393	1,8632	

1) u. 2) l. c.

3) Zeitschr. f. Biologie Bd. 45.

Es gehört zu den sicher gestellten Tatsachen (Loewi[1]), daß bei dem Phloridzindiabetes der Zucker in den Harnkanälchen ausgeschieden wird. Es zeigt sich nun, daß der prozentische Zuckergehalt auf der Widerstandsseite erhöht ist, wobei die Störung in der vollen Funktion der Epithelien durch den Druck auch hier darin zum Ausdruck kommt, daß die absolute Zuckermenge der anderen Seite nicht erreicht wird. Es verhält sich also der Zucker bei der Phloridzindiurese dem Harnstoff bezw. dem Kochsalz der entsprechenden Diuresen analog.

Wenn endlich in dem oben bereits besprochenen Harnstoffversuche am kochsalzreichen Körper auf der Druckseite ein erhöhter Prozentgehalt an Salz neben einem niedrigerem an Stickstoff zu Beginn sich herausstellte, so dürfte die erklärende Annahme gestattet sein, daß unter der Wirkung der beginnenden Harnstoffdiurese eine vermehrte Ausscheidung des retinierten Kochsalzes eintrat (Pototzky)[2]) und daß unter dieser Massenwirkung des Salzes die gegen Druck arbeitenden Epithelien der Aufgabe der Harnstoffelimination zunächst nicht gewachsen waren.

Unter den gemachten Voraussetzungen lassen sich also vom Standpunkte der Sekretionstheorie die Veränderungen des Harns der Widerstandsseite allenfalls erklären. Aber ich möchte betonen, daß damit nur die Möglichkeit des Geschehens besprochen sein soll, ohne daß ich glaubte, daß damit etwa eindeutige Beweise zur Stütze der Sekretionstheorie geliefert wären. Dazu sind doch die durch die Versuchsbedingungen gesetzten Veränderungen in der Niere selbst viel zu wenig übersehbar, als daß wir uns noch eine einwandfreie Vorstellung davon machen könnten, wie die einzelnen funktionierenden Gebilde darauf reagieren. Gezeigt wurde durch meine Versuche am Menschen, daß die Resultate sich mit der Annahme einer Resorption nicht zwanglos vereinbaren lassen. Aber selbst wenn das der Fall gewesen wäre, würde doch immer nur gezeigt sein, daß unter den gesetzten pathologischen Bedingungen — und jede Abflußerschwerung bedingt einem pathologischen Zustand — die harnfähigen Substanzen gezwungen sind, sich andere Wege zu suchen, nicht aber, daß unter normalen Verhältnissen Resorption stattfindet.

Man hat den Einwand, daß die gegen Widerstand arbeitende Niere als pathologisch zu betrachten sei, schon vorweg damit

1) Arch. f. exper. Pathol. Bd. 50, 1904.
2) l. c.

zu entkräften gesucht, daß man auf die normale Weiterarbeit der betreffenden Niere nach Aufhebung des Druckes hingewiesen hat. Doch ist dieser Hinweis nicht von maßgebender Bedeutung, da sehr wohl die Nierenfunktion unter der Druckwirkung gestört sein kann, ohne daß die Nierenfunktionsfähigkeit nachher auch nur kürzere Zeit beeinträchtigt zu sein braucht.

Mit der eben angeschnittenen Erörterung, daß die harnfähigen Substanzen durch die Abflußerschwerung in der einen Niere gezwungen werden, sich andere Wege su suchen, kommen wir zu der Frage, wo denn das Defizit der Widerstandsseite eigentlich bleibt. Im Körper sicher nicht; der Anteil an Harn, der durch die behinderte Niere nicht abfließen kann, wartet nicht etwa so lange, bis sie wieder frei ist, um dann seinerseits die freie Bahn zu benutzen. Bei dem außerordentlich engen Zusammenhang in der Arbeit beider Nieren, bei der Promptheit, mit der die eine Niere die Arbeit der anderen übernimmt, wo es sein muß, Dinge, die durch physiologische und pathologische Beobachtungen genügsam bekannt sind, ist es ganz selbstverständlich, daß die freie Niere, soweit sie kann, für die fehlende Arbeit der anderen Niere eintritt. Nun ist es aber in den Tierversuchen wohl kaum zu entscheiden, wie viel und welchen Harn die andere, sogenannte normale Niere sezerniert haben würde, wenn die andere nicht gegen Widerstand arbeitete. Daß sie mehr leistet, als sie normal tun würde, geht jedoch wenigstens aus einigen meiner Versuche ganz klar hervor.

In meinen Wasserdiuresen der Versuche 2 und 3 wurden von einem Liter getrunkenen Wassers innerhalb von zwei Stunden 920 bezw. 904 ccm durch den Harn wieder ausgeschieden. Mehrere Wasserdiuresen mit der gleichen Menge bei beiderseits freien Nieren haben mir gezeigt, daß die erreichten Zahlen so ziemlich die Höchstmengen sind, die von dem nicht wasserarmen Körper innerhalb von zwei Stunden wieder abgegeben werden. Also die Elimination des Wasserüberschusses ist auch unter einseitiger Abflußerschwerung ganz ohne Störung, wie unter normalen Verhältnissen, verlaufen. So völlig hat die freie Niere die Arbeit der anderen übernommen, daß durch die Widerstandsniere nur 26 Proz. bezw. 14 Proz. der Gesamtwassermenge abgeschoben wurde.

Analoge Verhältnisse müssen wir demnach auch bei den anderen Diuresen erwarten. Besonders einleuchtend wird das bei den Versuchen mit Theocin, das ja nach den interessanten Unter-

suchungen von S. Weber[1]) nicht nur durch Reizung der Nierenepithelien diuretisch wirkt, sondern auch durch Beeinflussung der extrarenalen Kapillarendothelien den Stoffaustausch zwischen Blut- und Gewebsflüssigkeit anregt, der zu einer Blutverdünnung unter Zunahme des Blutes an Asche und Kochsalz führt bei nephrektomierten Tieren. Es ist klar, daß unter diesen Umständen die regulierende Tätigkeit der Nieren auch bei einseitigem Widerstand ihrer Aufgabe genügen muß: daß das der Fall ist, zeigen insbesondere die enormen Unterschiede in der Wasser- und noch mehr der Kochsalzausscheidung beider Seiten (Vers. 11, 12 u. 13).

Damit fällt aber jede Berechtigung fort, die freie Niere und ihr Sekret als „normal" mit dem Sekrete der Widerstandsniere in Parallele zu setzen, wie das Cushny ohne weiteres tut.

Neuerdings hat Frey[2]) auf Grund eigenartiger Überlegungen einen Einblick in den Mechanismus der verschiedenen Diuresearten zu gewinnen gesucht.

Ausgehend von der mechanischen Auffassung eines in den Glomerulis abgepreßten, dem Blutserum ähnlichen Filtrats und deren Eindickung in den Harnkanälchen, sucht er die physikalischen Beziehungen zwischen diesem Glomerulusfiltrat, dem „provisorischen Harn", und dem fertig den Nieren entströmenden „definitiven Harn". Wenn aus einer Lösung bestimmter Konzentration durch Verminderung des Lösungsmittels, Wasser, eine solche höherer Konzentration wird, so verhalten sich die Volumina der beiden Lösungen umgekehrt wie ihre Konzentrationen. Da wir die Konzentration des „provisorishen Harns" kennen, sie ist gleich der des Blutes, und die des „definitiven Harns" (Δ) bestimmen können, dessen Menge wir außerdem kennen, so ergibt sich die Menge des „provisorischen Harns" aus der Gleichung: Menge des „provisorischen Harns" = Menge des „definitiven Harns" multipliziert mit den Quotienten $\frac{\Delta H}{\Delta \beta}$, wenn wir mit ΔH die Gefrierpunktserniedrigung des Harns, mit $\Delta \beta$ die des Blutes bezeichnen. Frey fand nun, daß bei der Wasserdiurese die Mengen des „provisorischen Harns" annähernd konstant blieben, bei Kochsalzdiurese dagegen anstiegen, woraus er folgert, daß die Wasserdiurese durch Sekretion von Wasser in den Kanälchen, die Salzdiurese durch vermehrte Abscheidung in den Glomerulis zustande komme. In gleicher Weise hat Frey auch die Quecksilber-, die Coffein- und Phloridzindiurese untersucht.

Zweifellos ist die Aufstellung der Proportion Frey's vom Standpunkte der mechanischen Vorstellung der Nierentätigkeit berechtigt,

1) Deutsche Med. Wochenschr. 1906. No. 31.

2) Pflügers Archiv Bd. 112 u. 115. 1906.

wobei ich jedoch nicht unterlassen will, darauf hinzuweisen, daß auch diese Berechnungsart die Filtrations-Resorptionshypothese bereits zur Voraussetzung hat. Für die vorliegende Frage erschienen die Untersuchungen Frey's vielleicht geeignet, einen Einblick in die Tätigkeit der „Widerstandsniere" geben zu können. Denn wenn die Veränderungen des Harns unter Gegendruck ebenfalls ausschließlich auf Verbesserung der Resorptien in den Harnkanälchen beruhen, so ist es gestattet, auch auf ihn die Berechnung Frey's anzuwenden. Ich habe dementsprechend in einigen Versuchen die Gefrierpunktserniedrigung der beiderseits entleerten Urinportionen bestimmt, wobei sich zunächst für die molekulare Konzentration der beiderseitigen Harne auffallend geringe Unterschiede zeigen. (Vers. 5, 2 und 14).

Berechnen wir darnach die „provisorischen Harne", so erhalten wir folgende Resultate:

Versuch V. Druck rechts.

Zeit	Rechts		Links	
	Δ	Provis. Harn	Δ	Provis. Harn
9—10 h	— 1,125	122,6	— 1,185	225,4
10—11 h	— 1,270	213,1	— 1,145	216,7
11—1 h	— 0,575	136,6	— 0,585	192,5
Summa		472,3		634,6

Versuch II. Druck rechts.

Zeit	Rechts		Links	
	Δ	Provis. Harn	Δ	Provis. Harn
9^{15}—10^{15}	— 0,425	98,65	— 0,465	249,1
10^{15}—11^{15}	— 0,260	51,53	— 0,260	176,0
Summa		150,18		425,1

Versuch XIV. Druck rechts.

Zeit	Rechts		Links	
	Δ	Provis. Harn	Δ	Provis. Harn
9^{10}—10^{00}	— 1,465	125,6	— 1,445	185,8
10^{00}—10^{50}	— 1,315	108,0	— 1,325	163,2
10^{50}—11^{40}	— 1,345	108,1	— 1,380	140,5
Summa		341,7		489,5

Die Zahlen ergeben also eine zum Teil sehr erhebliche Verminderung des „provisorischen Harns" auf der Widerstandsseite, also

in Übereinstimmung mit meinen früheren Erörterungen eine wesentliche Behinderung der normalen Glomerulustätigkeit durch die Abflußerschwerung.

Fasse ich die Resultate meiner Versuche zusammen, so ergibt sich, daß die durch den Gegendruck erzeugten Veränderungen in der Zusammensetzung des Harns der „Widerstandsniere“ mit der Annahme einer Resorption in dem Harnkanälchen nicht zu erklären sind. Wir sind vielmehr auf Grund der vorstehenden Schlußfolgerungen zu der Auffassung berechtigt, daß durch die Abflußerschwerung eine bedeutende Behinderung der normalen Glomerulusausscheidung bewirkt wird, verbunden mit einer geringeren Beeinträchtigung der Funktion der Kanälchenepithelien. Unter diesen Voraussetzungen lassen sich die komplizierten Verhältnisse der Zusammensetzung des unter Gegendruck gelieferten Harns mit der Bowmann-Heidenhainschen Sekretionstheorie in ihrer modernen Fassung zwanglos in Einklang bringen. Die starken Differenzen in den absoluten Mengen des Harns selbst und seiner Bestandteile auf der Druckseite gegenüber der anderen freien Seite sind zum größten Teil auf die kompensatorische Mehrarbeit der anderen Niere zu beziehen.

XVII.

Aus der chemischen Abteilung des pharmakologischen Instituts der Universität Berlin.

Beziehungen der Phenole zur Schwefelsäureausscheidung.

Von Privatdozent Dr. L. Spiegel.

Die geistreiche und zum mindesten in ihrem heuristischen Werte äußerst erfolgreiche Seitenkettentheorie Ehrlichs macht bekanntlich die Voraussetzung, daß dem Körper zugeführte Giftstoffe, indem sie sonst anders funktionierende Seitenketten lebenswichtiger Zellsubstanzen binden und dadurch ihrer eigentlichen Funktion entziehen, einem biologischen Gesetze gemäß eine übermäßige Produktion eben dieser Seitenketten und in weiterer Folge deren Abstoßung in den Kreislauf herbeiführen. Ehrlich hat ein solches Verhalten körperfremder Substanzen nur hochmolekularen Verbindungen unbekannter Konstitution zuschreiben wollen.[1] Man kann diese Einschränkung wohl kaum als einen wesentlichen Punkt der Theorie betrachten, eher als einen Schutz gegen den naheliegenden Einwand, daß für die vielfach studierten einfacheren Substanzen von wohlbekannter Konstitution ein derartiges Verhalten bislang nicht nachgewiesen wurde. Es muß daher immerhin als sehr erwünscht erscheinen, zu prüfen, ob ein solcher Nachweis nicht doch unter geeigneten Umständen zu führen sei. Gelänge dies, so wäre ja damit nicht nur eine Erweiterung, sondern vor allem ein wichtiger direkter Beweis für die Richtigkeit der Ehrlichschen Theorie gewonnen.

Für derartige Versuche schien mir die Wirkung der Phenole ein geeignetes Objekt. Diese führt bekanntlich zu einer Bildung von Phenolschwefelsäuren, die sich im Urin ausscheiden. Sie finden

---

1) P. Ehrlich, Die Wertbemessung des Diphtherieheilserums und deren theoretische Grundlagen. Klin. Jahrbuch Bd. 6.



sich darin auch unter normalen Verhältnissen, wie nach den einschlägigen Untersuchungen[1]) angenommen werden darf, infolge der Wirkung von bei der Darmfäulnis gebildeten phenolartigen Substanzen. Die Schwefelsäure, mit der sie sich paaren, geht zweifellos aus der Oxydation von Eiweißkörpern hervor. Es ist nun aber durch die Versuche von Christiani[2]) und besonders von Tauber[3]) höchst wahrscheinlich geworden, daß diese Paarung nicht mit bereits fertig gebildeter Schwefelsäure erfolgt, sondern mit einer ihrer Vorstufen. Welches diese Vorstufe ist, hat sich nicht ermitteln lassen. Mit schwefliger Säure scheint allerdings nach Tauber eine Paarung einzutreten, doch erfolgt auch diese ziemlich schwer und unvollkommen. Es bleibt daher Raum für die Annahme, daß ein weit weniger abgebauter Teil der Eiweißmolekel, vielleicht eine ursprüngliche Seitenkette, schon der Paarung unterliegt.

Die Einwirkung von Phenolen und von aromatischen Substanzen, welche im Organismus in Phenole übergehen, ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen, aus denen im allgemeinen eine starke Zunahme der Ätherschwefelsäuren unter solcher Einwirkung hervorgeht. Wäre nun die Voraussetzung richtig, daß die Phenole sich an Seitenketten binden, so müßte gemäß der Ehrlichschen Theorie eine Neubildung solcher Seitenketten in vermehrtem Maße und weiterhin ihre Abstoßung eintreten, es müßte also bei genügend lange dauernder Zufuhr von Phenolen eine Vermehrung auch der Gesamtschwefelsäure im Urin sich feststellen lassen.

Eine solche Erscheinung ist bisher nicht beobachtet worden. Es ist auch nicht zu verkennen, daß derartigen Beobachtungen gerade bei dem vorliegenden Versuchsobjekt bedeutsame Schwierigkeiten im Wege stehen. Die tägliche Ausfuhr des menschlichen wie des tierischen Organismus an Gesamtschwefelsäure und namentlich auch das Verhältnis dieser zu der gepaarten Schwefelsäure ist sehr schwankend. Phenole werden, wie erwähnt, auch unter normalen Verhältnissen als Produkte der Darmfäulnis in wechselnden Mengen dem Organismus zugeführt. Versuche, diesen Faktor durch Unterdrückung der Darmfäulnis auszuschalten, haben nur zu mangelhaften und kurzdauernden Ergebnissen geführt. Vor allem aber brachte

1) Baumann, Pflügers Archiv Bd. 13, S. 69, 291. Baumann u. Herter, Zeitschrift physiol. Chemie Bd. 1, S. 244. Baumann, ebenda Bd. 10, S. 129. Morax, ebenda Bd. 10, S. 318.

2) Christiani, ebenda Bd. 2, S. 286.

3) Tauber, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 197.

es die starke Giftigkeit der Phenole und der zu ihrer Bildung Anlaß gebenden aromatischen Substanzen, die früher für solche Versuche herangezogen wurden, mit sich, daß alle diese Versuche sich nur auf einen bis wenige Tage erstreckten, auf eine Zeit, die für Beobachtung der erwarteten Verschiebungen nicht ausreicht.

Daher bestimmte mich der Umstand, daß ich im Besitze einer so gut wie völlig ungiftigen, im Organismus Phenol abspaltenden Verbindung war, zu dem Entschlusse, eine Versuchsreihe von längerer Dauer anzustellen. Diese Substanz ist das von mir im Jahre 1900 hergestellte Euguform,[1]) seiner chemischen Natur nach ein teilweise acetyliertes Kondensationsprodukt des Guajakols mit Formaldehyd. Dieser Körper spaltet, innerlich gereicht, Guajakol ab, wie aus Versuchen von Maaß[2]) hervorgeht. Seine geringe Giftigkeit erhellt bereits aus den Versuchen von Vanicki[2]) und konnte auch durch die hier zu berichtenden Versuche durchaus bestätigt werden. Hier erhielt nämlich eine Hündin von ca. 11 kg Gewicht täglich 1 g der Substanz monatelang, ohne daß sich irgend welche Krankheitserscheinungen oder auffällige Befunde im Urin zeigten.

Die analytischen Untersuchungen, die Herr Dr. H. Kaufmann auszuführen die Güte hatte, erfolgten nach dem Verfahren von Salkowski.[3] Dieses beruht darauf, daß die Gesamtschwefelsäure des Harns in einem Teile nach vorangehender Behandlung mit Salzsäure in der Hitze bestimmt wird, während man aus einem anderen Teile zunächst die präformierte Schwefelsäure durch ein Gemisch von Baryumhydrat- und Baryumchloridlösung zur Ausscheidung bringt und in einem bestimmten Teile des Filtrats die gepaarten Schwefelsäuren durch Erhitzen mit Salzsäure spaltet, wobei nun deren Schwefelsäure als Baryumsulfat abgeschieden wird. Im Anfange wurden alle Bestimmungen doppelt ausgeführt, wobei sich die Zuverlässigkeit der Methode so deutlich ergab, daß späterhin auf diese Vorsichtsmaßregel verzichtet werden konnte.

Es wurde zunächst eine längere Vorperiode benutzt, um zu sehen, ob man bei gleichbleibender Ernährung zu irgend welchen brauchbaren Durchschnittswerten für Gesamtschwefelsäure sowohl wie für gepaarte Schwefelsäure gelangen könne. Es ergab sich dabei, im Einklang mit den vorliegenden Ergebnissen anderer Forscher, daß die Mengen der Tagesausscheidungen und auch das tägliche Verhältnis von gepaarter zu Gesamtschwefelsäure sehr großen Schwankungen unterliegen (vgl. Tab. I), daß aber bei Zusammenfassung von mehreren, mindestens vier

1) Dargestellt von der Chemischen Fabrik Güstrow.
2) Vanicki, Archiv f. klin. Chirurgie Bd. 74, Heft 2.
3) Salkowski, Virchows Arch. Bd. 79, S. 552.

Tagen sich Perioden von einiger Regelmäßigkeit ergeben, besonders bezüglich des Verhältnisses der beiden Schwefelsäurewerte. Es wurden daher in dem weiteren Verlauf der Versuche die Werte nicht mehr täglich, sondern aus dem Mischharn von solchen Perioden ermittelt. Bei der Durchsicht der Werte aus einer so angestellten Versuchreihe ergab sich, daß leider gerade am Schlusse der Vorperiode Unregelmäßigkeiten in diesem Verhältnis eingetreten waren, die geeignet schienen, alle Schlüsse über die später beobachteten Veränderungen illusorisch zu machen. Es wurde deshalb einige Zeit nach Abschluß der ersten Versuchsreihe eine zweite in derselben Weise angesetzt. In der zweiten haben Bickel und Pincussohn[1]) Versuche mit einem ähnlichen Produkt, dem Pneumin, einem Kondensationsprodukt aus Kreosot und Formaldehyd, angestellt. Auf das Ergebnis dieser Versuche komme ich später zurück. Es sei nur hier schon bemerkt, daß auch diese Versuche sich nur auf 1—2 Tagen erstrecken, also auch auf die vorliegende Frage nicht zu verwerten sind.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind in den Tabellen II und III zusammengestellt. In den beiden Versuchsreihen, die durch diese Tabellen wiedergegeben werden, zeigt sich übereinstimmend, daß zwar zu Beginn der Euguformperiode eine geringe Tendenz zur Erhöhung der Werte von gepaarter Schwefelsäure besteht, daß

Tabelle I.

Tägliche Einzelwerte der ersten 12 Tage in Milligrammen.

Datum	Gesamt SO_3	Gepaarte SO_3	Verhältnis a : b
13. 9.	659,8	45,9	14,38 : 1
14. 9.	811,7	45,2	18 : 1
15. 9.	604,8	49,1	12,3 : 1
16. 9.	784,2	33,2	23,6 : 1
17. 9.	754,3	43,5	17,3 : 1
18. 9.	524,7	31,4	16,7 : 1
19. 9.	809,4	32,7	24,75 : 1
20. 9.	1159,6	71,8	16,16 : 1
21. 9.	536,1	36,9	14,5 : 1
22. 9.	954,0	35,9	26,6 : 1
23. 9.	707,8	42,0	19,2 : 1
24. 9.	1406,4	55,4	25,4 : 1

ihr aber bald eine viel deutlicher ausgesprochene Tendenz zur Verringerung dieser Werte folgt. Diese Erscheinung beruht offenbar darauf, daß die Menge des aus dem Guajakolprodukt übertretenden Phenols geringer ist, als die der vorher infolge der Darmfäulnis resorbierten Phenole, deren Bildung durch die desinfizierende Wirkung des Präparates unterdrückt wird.

1) Bickel u. Pincussohn, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 43, S. 507.



Tabelle II.

Tägliche Durchschnittswerte der ersten Versuchsreihe in Grammen.

Datum 1905	a Gesamt SO_3	b Gepaarte SO_3	Verhältnis a : b
	Vorperiode.		
13. 9. —17. 9.	0,7229	0,0436	16,6
17. 9. —22. 9.	0,7976	0,0417	19,1
22. 9. —27. 9.	0,8971	0,0422	21,2
27. 9. — 2. 10.	0,9368	0,0393	23,8
2. 10.— 7. 10.	1,2768	0,0590	21,5
7. 10.—12. 10.	1,2155	0,0545	22,3
12. 10.—17. 10.	0,8114	0,0372	21,8
17. 10.—22. 10.	0,6029	0,0256	23,5
22. 10.—30. 10.	verloren		
30. 10.— 1. 11.	0,7512	0,0330	22,8
1. 11.— 6. 11.	0,6314	0,0336	18,8
6. 11.— 9. 11.	0,5288	0,0316	16,7
	Euguformperiode.		
9. 11.—13. 11.	0,6602	0,0405	15,5
13. 11.—16. 11.	0,5197	0,0305	17
16. 11.—19. 11.	0,7933	0,0322	24,6
19. 11.—23. 11.	0,5997	0,0388	15,5
23. 11.—27. 11.	0,6710	0,0380	17,6
27. 11.— 1. 12.	0,6646	0,0278	24,0
1. 12.— 5. 12.	0,6986	0,030	23,3
5. 12.— 9. 12.	0,4815	0,0232	20,7
9. 12.—14. 12.	0,4544	0,0227	20,0
14. 12.—18. 12.	0,5302	0,0144	36,8
18. 12.—22. 12.	0,5880	0,0228	25,8
22. 12.—26. 12.	0,6515	0,0322	20,3
26. 12.— 2. 1.	0,7512	0,0268	28
1906			
2. 1. — 8. 1.	0,6883	0,0249	27,6
8. 1. —17. 1.	0,4173	0,0145	28,8
	Nachperiode.		
17. 1. —23. 1.	0,5015	0,0231	21,5
23. 1. —29. 1.	0,4666	0,0191	29,6
29. 1. — 7. 2.	0,7879	0,0283	27,8
7. 2. —12. 2.	0,1337	0,0419	27,1

Wie verhält sich nun die Gesamtschwefelsäure? Da, wie gesagt die Menge der gepaarten Schwefelsäure nicht, wie bei Anstellung der Versuche erwartet wurde, ansteigt, sondern vielmehr absinkt, so mußte, wenn die Ansicht von der Geltung der Ehrlich'schen Theorie für den hier stattfindenden Vorgang berechtigt ist, auch die Menge der Gesamtschwefelsäure verringert werden, da ja die vorausgesetzten spezifischen Seitenketten in geringerem Maße in Anspruch genommen werden. In der Tat findet ein solches Absinken der Gesamtschwefelsäurewerte in beiden Versuchsreihen in sehr merklicher Weise statt. In der ersten Reihe sinkt der Wert

Tabelle III.

Tägliche Durchschnittswerte der zweiten Versuchsreihe in Grammen.

Datum 1906		a Gesamt-SO_3	b Gepaarte SO_3	Verhältnis a : b
		Vorperiode		
9. 3.—12. 3.		0,9101	0,048125	18,91
12. 3.—16. 3.		1,126	0,05517	20,41
16. 3.—20. 3.		1,0066	0,04951	20,34
20. 3.—27. 3.		0,58	0,0276	21
27. 3.—31. 3.		0,7477	0.03746	19,96
31. 3.— 4. 4.	etwas Harn verloren	0,5814	0,0291	19,98
4. 4.—10. 4.		0,8235	0,04076	20,33
10. 4.—18. 4.		0,65675	0,03231	20,3
		Euguformperiode		
18. 4.—24. 4.		0,6554	0,02796	23,44
24. 4.—28. 4.		0,7433	0,03311	22,45
28. 4.— 3. 5.		0,6754	0,03493	19,33
3. 5.— 7. 5.		1,036	0.04956	20,9
7. 5.—11. 5.		0,8383	0,05141	16,31
11. 5.—14. 5.		0,4545	0,0285	15,93
14. 5.—19. 5.		0,53028	0,03498	15,16
19. 5.—29. 5.	geringe Harnmenge	0,5364	0,01874	28,63
29. 5.— 2. 6.	sehr große Harnmenge	0,9455	0,06414	14,74
2. 6.— 8. 6.		0,794	0,02712	29,3
8. 6.—15. 6.		0.6487	0,021	30,9
15. 6.—21. 6.		0,5503	0,0233	23,6
21. 6.—28. 6.		0.43503	0,0299	14,55
28. 6.— 6. 7.		0,4107	0,02733	15,14
1906		Nachperiode		
6. 7.—13. 7.		1,12573	0,04493	25,2
13. 7.— 20. 7.		0,89518	0,0305	29,3
20. 7.—27. 7.		0,97575	0,01832	53,1
27. 7.— 4. 8.		0,79443	0,02723	29,2
4. 8.—11. 8.		0,93972	0,03233	29,1

von durchschnittlich 0,854 g täglich in der Vorperiode auf 0,602 g in der Euguformperiode. In der 2. Reihe findet ein Absinken von dem täglichen Durchschnittswerte 0,771 g der Vorperiode auf 0,631 g in der Euguformperiode statt, sodaß das Verhältnis zwischen Gesamtschwefelsäure und gepaarter Schwefelsäure im Durchschnitte gleich bleibt oder nur wenig größer wird. Daß dieses Herabgehen der Werte für Gesamtschwefelsäure auf die fortgesetzte Euguformdarreichung zurückzuführen ist, läßt sich besonders deutlich aus der Tatsache ersehen, daß in beiden Versuchsreihen die Ausscheidung in der 2. Hälfte der Euguformperiode noch geringer ist, als in der ersten. Die täglichen Durchschnittswerte der Ausscheidung in den

Tabelle IV.

I. Serie	a Gesamt-SO_3	b Gepaarte SO_3	Verhältnis a : b
Vorperiode (untersuchter Harn von 49 (a) bezw. 48 (b) Tagen)			
Gesamtmenge	41,8350	1,9596	
Pro Tag	0,85378	0,040825	20,9
Euguformperiode (untersuchter Harn von 69 Tagen)			
Gesamtmenge	41,5374	1,8411	
Pro Tag	0,602	0,0267	22,5
Nachperiode (untersuchter Harn von 26 Tagen)			
Gesamtmenge	18,5685	0,7174	
Pro Tag	0.7142	0,0276	25,9
Innerhalb der Euguformperiode			
in der ersten Hälfte (35 Tage) pro Tag	0,609		
„ „ zweiten „ (34 „) „ „	0,5949		
II. Serie			
Vorperiode (untersuchter Harn von 40 Tagen)			
Gesamtmenge	30,83201	1,524105	
Pro Tag	0,7708	0,0381	20,2
Euguformperiode (untersuchter Harn von 79 Tagen)			
Gesamtmenge	49,87791	2,460705	
Pro Tag	0,63136	0,03115	20,27
Nachperiode (untersuchter Harn von 36 Tagen)			
Gesamtmenge	33,91010	1,097623	
Pro Tag	0,94195	0,03049	30,9
Innerhalb der Euguformperiode			
in der ersten Hälfte (41 Tage) pro Tag	0,6624		
„ „ zweiten „ (38 „) „ „	0,5979		

einzelnen Perioden der beiden Versuchsreihen sind in Tabelle IV zusammengestellt.

Nach dem Aussetzen der Euguformdarreichung, also in der Nachperiode, bleibt die Menge der gepaarten Schwefelsäure zunächst unverändert. Dagegen steigt die Menge der Gesamtschwefelsäure bald an, woraus sich eine merkliche Erhöhung des Verhältnisses dieser zu jener ergiebt. Man könnte danach allerdings geneigt sein, den Rückgang der Schwefelsäureausscheidung in den Euguformperioden lediglich auf eine den Zerfall von Eiweiß verzögernde Wirkung des Guajakols, resp. Euguforms zurückzuführen. Besonders könnte hierzu das Verhalten in der Nachperiode der 2. Versuchsreihe bestimmen, weil hier die Ausscheidung an Gesamtschwefelsäure sogar erheblich über den Betrag in der Vorperiode sich vermehrt. Andererseits ist aber in der Nachperiode der 1. Versuchsreihe dies nicht der Fall; hier hat vielmehr die Verminderung der Aus-

scheidung bis zum Schluß der Nachperiode, etwa 20 Tage lang, angehalten.

Die Verhältnisse liegen offenbar zu kompliziert, um auf Grund der hier angeführten Versuche eine bündige Entscheidung in der einen oder in der anderen Richtung zu treffen. Immerhin lassen die Ergebnisse aber die Möglichkeit zu, daß hier eine Wechselwirkung zwischen dem in den Organismus aufgenommenen Phenol und besonderen Seitenketten der Zellen, im Sinne der Ehrlich'schen Theorie, stattfindet, und sie ermutigen somit zu einer weiteren Verfolgung dieses Problems mit derartig einfach konstituierten Substanzen.

Ich komme nun auf die schon kurz erwähnte Untersuchung von Bickel und Pincussohn zurück. Diese Forscher haben einen vollständigen Stoffwechselversuch mit abwechselndem Verabreichen und Aussetzen einer Kreosot-Formaldehydverbindung (Pneumin) angestellt, aber von nur 10-tägiger Dauer. Angaben über den Gehalt an Schwefelsäuren vor dem Beginn der Behandlung fehlen (es wird nur bemerkt, daß der zu den Versuchen dienende Hund vorher 5 Tage im Käfig gehalten war und sich ungefähr im Stickstoffgleichgewicht befand, und es ist daher nicht möglich, über die Einwirkung der in den ersten 3 Tagen gereichten Dosen von je 1 bezw. 2 Gramm Pneumin etwas auszusagen. Die Schlußfolgerung der Verfasser, daß durch solche Dosen die Mengen der Ätherschwefelsäuren ziemlich unbeeinflußt blieben, schwebt daher in der Luft; sie stützt sich nur auf den Vergleich mit nachfolgenden Tagen, in denen aber an sich und besonders auch auf Grund meiner Ergebnisse eine Nachwirkung sehr wohl angenommen werden kann. Am 6. Tage werden 3 Gramm, am 8. Tage 4 Gramm Pneumin gereicht. Jedesmal fanden die Verfasser dann am darauf folgenden Tage die Menge der Ätherschwefelsäuren auf weniger als die Hälfte herabgesetzt, während bereits am nächsten Tage der Wert wieder die Höhe des 4. und 5. Tages erreicht. Die Verfasser nehmen an, daß diese nach den Tagen mit größeren Pneumindosen beobachteten erheblichen Senkungen der Mengen gepaarter Schwefelsäuren auf die Wirkung des Präparates zurückzuführen seien. Diese Senkungen sind zwar absolut nicht größer als die von mir an einzelnen Tagen unter normalen Verhältnissen beobachteten: aber das regelmäßige Auftreten im Pneuminversuch nach größeren Mengen des Präparats, die auffallend gute Übereinstimmung der Werte an den zwischenliegenden Tagen und vor allem die von mir bei längerer Darreichung von Phenolverbindungen nachgewiesene Tendenz im gleichen Sinne

lassen diese Folgerung als zu Recht bestehend erscheinen. — Aus dem Verhalten der Sulfatschwefelsäure wollen Bickel und Pincussohn keine Schlüsse ziehen, da der hier nach stärkeren Dosen beobachtete Rückgang ihnen hierzu zu unerheblich erscheint. Man kann dieser Vorsicht nur beipflichten, wird aber doch im Zusammenhange mit meinen Ergebnissen auch diesem Befunde von B. und P. Interesse entgegenbringen.

Nachschrift bei der Korrektur. Durch Herrn Geheimrat Ehrlich wurde ich freundlichst auf die Untersuchungen von J. Effront[1] über die Gewöhnung von Hefe an Formaldehyd aufmerksam gemacht. Effront wies nach, daß durch die akklimatisierte Hefe die Zerstörung des Zellgiftes schneller als durch gewöhnliche erfolgt, und weist ausdrücklich auf die Seitenkettentheorie zur Erklärung dieses Phänomens hin. Die hier in Frage kommende Seitenkette begünstigt die Oxydation des Formaldehyds. Bei meinen Versuchen kann eine ähnlich wirkende Seitenkette in Frage kommen, da ja die verwendete Guajakolverbindung zugleich ein Derivat des Formaldehyds ist. Aber die Erhöhung des Oxydationsvermögens kann für sich meine Ergebnisse nicht erklären, da eine solche nicht geeignet erscheint, die Menge der Gesamtschwefelsäure herabzusetzen. Wohl aber zeigen auch Effronts Versuche, daß in der Tat die Seitenkettentheorie auch gegenüber chemisch gut definierter Substanzen Geltung beanspruchen darf.

1) Mon. scientif. [4] 19, 19.

XXVIII.

(Aus dem Pharmakologischen Institut zu Halle a. S.

Über Bebeerin.

Von

Dr. med. Hermann Hildebrandt.
Privatdozent a. d. U. Halle.

Im Jahre 1843 beschrieb Maclagan[1]) in einer Abhandlung, die den Titel führt: „Über den Bebeerubaum des britischen Guinea" ein neues Alkaloid, das er Bebeerin nannte, ohne es jedoch in krystallisiertem Zustande gewinnen zu können. Das Bebeerin hat in England als Surrogat des Chinins Anhänger gefunden, während es in Deutschland nur versuchsweise angewandt wurde. Einige Jahre später machte Bödeker[2]) auf die Übereinstimmung des Bebeerin mit einer anderen Pflanzenbase von gänzlich verschiedener Herkunft aufmerksam, dem von Wiggers[3]) im Jahre 1840 aus der amerikanischen Grieswurzel, Radix Pareirae bravae isolierten Pelosin, so genannt, weil er Cissampelos Pareirae für die Stammpflanze der Wurzel hielt. Auch das in Buxus sempervirens zuerst von Fauré[4]) nachgewiesene Buxin, das von Vitali in Italien bei Intermitteus zur Anwendung gebracht wurde, hat noch Flückiger[5]) für identisch mit jenen Alkaloiden erklärt. In Meyer's Drogenkunde* wird Buxin als Bestandteil von Radix Pareirae aufgeführt.

Im Jahre 1898 zeigte M. Scholtz[6]), daß Bebeerin und

1) Ann. d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 48, S. 106.
2) Ann. d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 69, S. 54.
3) Ann. d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 33, S. 81.
4) Journ de Pharm. Juillet 1830.
5) Neues Jahrbuch der Pharm. Bd. 12, S. 303 u. Bd. 14, S. 15.
6) Archiv der Pharmacie. Bd. 236. S. 530 [1898] u. Bd. 237, S. 199 [1899].
* Gärtners Verlag, Berlin 1891.

Pelosin, welche beide bisher nur in amorphem Zustande bekannt waren, durch Behandlung mit Methylalkohol sich in eine krystallinische Form überführen lassen, aus der durch Lösen in Chloroform wieder der amorphe Körper zurückgebildet wird. Diese Eigenschaft kommt dem Buxin nicht zu, daher hat M. Scholtz die Identität des Buxin mit den beiden anderen Alkaloiden in Zweifel gezogen. Das von M. Scholtz erhaltene krystallisierte Bebeerin stellt eine Modifikation des Bebeerins dar, welche ganz andere Eigenschaften zeigt als das amorphe Alkaloid; während dieses bei 180° schmilzt, liegt der Sp. des krystallisierten bei 214. Das amorphe Bebeerin löst sich in Äthylalkohol mit großer Leichtigkeit, das krystallisierte hingegen schwer. Aus Alkohol scheidet sich das gelöste Produkt in krystallisiertem Zustande aus, aus Aceton und Chloroform in amorphem Zustande, und zeigt dann wieder den niedrigen Schmelzpunkt. Die chemische Zusammensetzung ist dieselbe.

Dem Bebeerin kommt folgende Formel zu: $C_{16}H_{14}O \begin{cases} OH \\ OCH_3 \\ NCH_3 \end{cases}$

Es erwies sich als optisch aktiv und zwar linksdrehend. — Bei einer neuerdings wieder aufgenommenen Untersuchung der alkaloidartigen Bestandteile der Pareirawurzel erhielt Scholtz [1]) gleichfalls eine krystallisierte Base vom Sp. 214, die jedoch ebenso starke Rechtsdrehung zeigte als damals Linksdrehung und die gleiche Zusammensetzung. Durch Zusammengiessen der Lösungen beider Antipoden in Chloroform wurde die Racemverbindung Sp. 300 erhalten. Diese Racemform konnte M. Scholtz auch aus der Pflanze selbst isolieren, woraus hervorgeht, daß der Pflanze die Fähigkeit zukommt, beide aktiven Formen zu produzieren.

Zur physiologischen Prüfung stand mir in Form reiner Präparate die rechtsdrehende sowohl als auch die linksdrehende Modifikation in amorphem und krystallisiertem Zustande zur Verfügung, ferner die Racemverbindung in geringer Menge, das Jodmethylat der tertiären Verbindung und endlich das schwefelsaure Bebeerin von E. Merck. Letzteres Produkt zeigte zwar eine dem reinen Bebeerin ähnliche Wirkung; indes hatte die eingehendere Untersuchung weniger Interesse, da es außer dem Bebeerin noch andere alkaloidartige Verbindungen enthält.

Für die übrigen mir in größter Reinheit von Herrn Prof. M. Scholtz zur Verfügung gestellten Körper erwies sich mir Olivenöl zur Herstellung einer Lösung als nicht geeignet, da in der Wärme

1) Archiv der Pharmacie. Bd. 244, S. 555ff. [1906].

wohl eine Lösung entstand, beim Abkühlen jedoch die Flüssigkeit sich stark trübte. Die von M. Scholtz gemachte Beobachtung, daß beim Verdunstenlassen der salzsauren Lösung des krystallisierten Bebeerins auch das salzsaure Salz in krystallisiertem Zustande hinterbleibt, gab mir Veranlassung mittels Salzsäure eine wässrige Lösung der Substanzen herzustellen, deren Reaktion annähernd neutral war und 3 Proz. der gelösten Substanz enthielt.

In Versuchen an Fröschen war 0,5 ccm dieser Lösungen, also im Falle des Bebeerins (Mol-G. 299) 0,015 g nur von vorübergehender Wirkung, wenn die Lösungen der Basen selbst zur Anwendung kamen in Form der subkutanen Injektion in den Kehllymphsack; es machte sich eine deutliche Schwerfälligkeit der Bewegungen geltend, so daß auch das Umdrehen aus der Rückenlage erschwert war. Dagegen war die entsprechende Dosis des Jodmethylates bereits von erheblicher Wirkung; es trat völlige Lähmung ein bei noch kräftigem Herzschlage; in diesem Zustande erwiesen sich die motorischen Nerven als unerregbar für den elektrischen Strom, also entsprechend dem Verhalten der überwiegend meisten Ammoniumbasen. Injektion von 1 ccm der Lösungen der Basen selbst führte in allen Fällen in gleicher Weise völlige Lähmung herbei; daneben machte sich etwa eine Stunde nach der Injektion der Lösungen in allen Fällen eine besondere Wirkung auf das Herz geltend, indem die Zusammenziehungen einen exquisit peristaltischen Charakter annahmen. Die peripheren Nerven reagierten auch auf starke elektrische Ströme nicht mehr. Demnach kommt dem Bebeerin an sich bereits eine kurareartige Wirkung zu, die allerdings durch den Übergang in die Ammoniumbase eine erhebliche Verstärkung erfährt, während gleichzeitig die Wirkung auf das Herz verschwindet — also ähnlich wie bei den Halogenalkylaten des Sparteins.[1])

Einen deutlichen Unterschied in der Intensität der Wirkung dieser Basen ergaben die Versuche am Frosche nicht. Bei Versuchen an weißen Mäusen, denen ebenfalls 3 Proz. Lösungen der mit HCl neutralisierten Basen subkutan injiziert wurden, stellte sich eine erhebliche Verschiedenheit in der Intensität der Wirkung heraus, je nachdem die rechtsdrehende oder die linksdrehende Modifikation angewandt wurde. So zeigte die mit 0,5 ccm der 3 proz. Lösung des rechtsdrehenden krystallisierten Bebeerins injizierte etwa 2 Stunden nach der Injektion: Störung der Atmung, zur Seite liegen,

1) Archiv f. Pharmacie. Bd. 244 [1906].

bald auch Zuckungen und schließlich Tod wenige Minuten nach Beginn der Erscheinungen; das Tier, welchem die gleiche Menge der linksdrehenden Modifikation injiziert war, zeigte in den nächsten Stunden keine abnormen Erscheinungen, ging aber während der Nacht ein. Die Racemverbindung wirkte nahezu so stark wie die rechtsdrehende krystallisierte Verbindung, was zunächst auffallend erschien, da man anzunehmen geneigt sein könnte, ihre Wirkung müßte etwa eine mittelstarke sein, da sie aus gleichen Teilen von rechts- und linksdrehenden Bebeerin besteht. Aufklärung brachte das Verhalten der beiderseitigen amorphen Modifikationen, welche nämlich deutlich intensiver wirkten, als die entsprechenden krystallisierten Modifikationen. Nun geschieht die Darstellung des Racemkörpers in der Weise, daß gleiche Mengen reiner rechtsdrehender und linksdrehender Substanz in Chloroformlösung gemischt werden, worauf die Ausscheidung erfolgt. Von Chloroform ist aber bereits erwähnt, daß es die krystallisierten Modifikationen in die amorphen überführt, welche sich als die wirksameren erweisen. Auch beim Kaninchen erwies sich mir die rechtsdrehende amorphe Modifikation als die am stärksten wirksame. Ein Kaninchen von 1400 g erhielt subkutan 15 ccm der 3 proz. Lösung der amorphen rechtsdrehenden Modifikation = 0,45 g; nach wenigen Minuten legt es sich zur Seite, mühsames Atmen, während der Herzschlag noch deutlich zu fühlen ist, schließlich setzt die Atmung ganz aus. In der gleichen Dosis hatte die rechtsdrehende krystallisierte Base keine Wirkung. Hier fand sich bereits einige Stunden nach der subkutanen Injektion, die unter die Rückenhaut stattfand, ein nach der Bauchgegend sich senkendes Ödem, ein Beweis der langsamen Resorption. Ganz allmählich verschwand dieses, was aber mehrere Tage dauerte, und es trat Erholung ein.

Einer Katze von 2300 g wurden 20 ccm derselben Lösung der krystallisierten rechtsdrehenden Base (= 0,6 g) subkutan injiziert; nach wenigen Minuten trat starkes Speicheln ein, bald auch wiederholt Erbrechen, unsicherer Gang, Zuckungen; schließlich setzte die Atmung aus und es erfolgte der Tod 20 Min. nach der Injektion. Die kristallisierte Modifikation ist hiernach für die Katze wesentlich giftiger als für das Kaninchen.

Mit den beiden Modifikationen des linksdrehenden Bebeerins habe ich ebenfalls am Kaninchen Versuche angestellt und mit Rücksicht auf die an Mäusen gemachten Erfahrungen die Dosen von vornherein etwas größer gewählt.

Zwei Kaninchen à 1500 g erhielten je 0,6 g gelöst in 20 ccm

Wasser mittels Salzsäure; es trat keine akute Wirkung ein, wohl aber kam es in beiden Fällen zu starker Ödembildung in der unteren Bauchgegend, die noch nach Tagen zu fühlen war. Bei Steigerung der Dosis auf 0,7 g erwies sich auch hier die amorphe Modifikation als akut wirksam, die krystallisierte nicht.

Bei innerlicher Darreichung erwies sich selbst 1,5 g des rechtsdrehenden amorphen Bebeerin als unwirksam.

Im Harn der Tiere erschien eine leicht spaltbare Verbindung mit Glykuronsäure, welche in den II. Bleiniederschlag überging. Ein Teil des Harnes wurde mit HCl angesäuert und eingedampft, filtriert, alkalisch gemacht und der Niederschlag aus Alkohol umkrystallisiert; das Produkt erwies sich als Bebeerin.

Über die Molekulargewichtsbestimmung der verschiedenen Modifikationen verdanke ich Herrn Prof. M. Scholtz folgende Mitteilungen: „Sie geben keinen Anhalt für eine verschiedene Molekulargröße; das berechnete Mol-Gew. des Bebeerins $C_{18}H_{21}NO_3$ ist 299; die Bestimmung nach der Siedemethode in Chloroform, das die krystallisierte Substanz stets in die amorphe umwandelt, ergab 344 und 341. Diese etwas hohe Zahl spricht natürlich nicht für eine Polymerisation, sondern mag auf der Methode beruhen. In Methylalkohol, der umgekehrt die amorphe Substanz in die krystallisierte überführt, ließ sich die Bestimmung nicht ausführen, da keine Konstanz des Siedepunktes zu erzielen war, wohl aber in Äthylalkohol, aus dem sich die krystallisierte Substanz unverändert umkrystallisieren läßt. Das Resultat war 314. Darnach muß man also annehmen, daß beiden Modifikationen das einfache Molekulargewicht zukommt."

Ich glaubte auf diese Feststellung einen besonderen Wert legen zu sollen, da im Falle des Digalen, einem von Cloetta[1]) dargestellten amorphen Digitalis-Präparate von besserer Löslichkeit und prompterer Wirkung gegenüber dem Digitoxin, die Molekular-Gewichtsbestimmung auf das halbe Molekül des Digitoxins hinzuweisen scheint (280 : 550). Indes ist hier, wie Kiliani[2]) bemerkt hat, nicht sicher nachgewiesen, daß das amorphe Digalen seiner chemischen Zusammensetzung nach vollkommen identisch mit dem krystallisierten Digitoxin ist.

Wesentlich scheint mir vielmehr, daß im Falle des Bebeerin

---

1) Münch. Med. Wochensähr. Nr. 33, 1904; Nr. 47, 1906; Nr. 20, 1907.

2) Münch. Med. Wochenschr. Nr. 18 u. 22 [1907].
Berichte der deutsch. Chem. Ges. Bd. 40, S. 2996 [1907].

ein und dieselbe chemische Verbindung von gleichen optischen Eigenschaften in physiologischer Hinsicht ein verschiedenes Verhalten zeigen kann, je nachdem man das amorphe oder krystallisierte Produkt wählt. Es ist dies in der Tat eine Eigentümlichkeit, für welche in dem rein chemischen Verhalten kein genügender Anhaltspunkt aufzufinden sein dürfte. Die Verschiedenheit in der Intensität der physiologischen Wirkung scheint in der Verschiedenheit der Resorbierbarkeit zu liegen.[1])

Es erscheint wohl zu gewagt, wenn man das hier festgestellte Verhalten in Analogie setzen wollte mit dem wiederholt beobachteten verschiedenartigen Verhalten von synthetischen und natürlich vorkommenden Alkaloiden wie z. B. Muscarin, wo zweifellos eine Verschiedenheit in der chemischem Struktur anzunehmen ist, oder zu dem Verhalten des Physostigmin, an welchem Harnack und Witkowski[2]) eine unmittelbare — und zwar erregende — Wirkung auf die Herzmuskulatur wahrscheinlich machten, wobei sie sich eines amorphen aus der Kalabarbohne hergestellten Präparates bedienten, während neuere Autoren bei Anwendung des krystallisierten Physostigmins für eine Nervenwirkung sich ausgesprochen haben. Wahrscheinlich hat hier doch nicht dasselbe Agens zu den Versuchen gedient.

---

1) Vgl. Münch. Mediz. Wochenschr. Nr. 29 [1907].

2) Arch. f. exp. Pharm. u. Path. Bd. V. S. 401 ff. [1876]. — Vgl. auch Harnack: Engelmanns Archiv. 1904. S. 425.

XIX.

Aus der medizinischen Klinik zu Straßburg. (Professor Krehl.)

Wie reagiert der fiebernde Mensch auf eine willkürliche Steigerung seiner Wärmebildung?

Von

Dr. **Schwenkenbecher** und cand. med. **Tuteur.**

Bekanntlich hat Liebermeister[1]) als Erklärung für die Entstehung der febrilen Temperaturerhöhung angenommen, daß sich die wärmeregulierenden Apparate im Fieber auf einen höhern Temperaturgrad einstellen. Der Wärmevorrat soll aber in gleicher Weise und mit den gleichen Mitteln für das höhere Temperaturniveau reguliert werden, wie es beim Gesunden entsprechend der normalen Höhe der Körpertemperatur geschicht.

Filehne[2]) hat diese Theorie benutzt, um die Wirkung der Antipyretica zu erklären: sie stellen nach seiner Ansicht die Wärmeregulation auf einen niederen Temperaturgrad ein. Zur gleichen Anschauung kamen Hildebrandt[3]) und Richter[4]) auf Grund von Tierversuchen, und Stern[5]) suchte die Ansicht Liebermeister's

---

1) Liebermeister. Handbuch der Pathologie und Therapie des Fiebers. Leipzig. 1875. F. C. W. Vogel.

2) Filehne, Über Kairin und analoge Körper. Berliner klin. Wochenschr. 1882, Nr. 45; 1883, Nr. 6.

3) Hildebrandt, Zur Kenntnis der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente. Virch. Arch. 1890. Bd. 121, S. 1.

4) Richter, Experimentaluntersuchungen über Antipyrese und Pyrese. Virch. Arch. 1891. Bd. 123, S. 118.

5) Stern, Über das Verhalten der Wärmenregulation im Fieber. Zeitsch. f. klin. Med. 1892. Bd. 20, S. 63.



durch Experimente an Menschen zu bestätigen. Ebenso wie dieser benutzte er das Bad, um die Einwirkung erwärmten und abgekühlten Wassers auf Gesunde und Fiebernde zu studieren. Unter gleichzeitiger Messung der Körpertemperatur und der Wasserwärme fixierte er bei Erwärmung den Moment des Schweißausbruches, bei Abkühlung den Eintritt des Frostes. Er konnte durch Erwärmung des Wassers die Eigentemperatur des Fiebernden wie die des Gesunden um 0.1° bis 0.8° C in die Höhe treiben bis sichtbarer Schweißausbruch eintrat, und ebenso wirkte Abkühlung bei Fieberkranken und Gesunden ganz gleichartig.

Somit war der Schluß berechtigt, daß der fiebernde Mensch auf eine willkürliche Veränderung der Wärmeabgabe in ganz analoger Weise reagiert wie der Gesunde. Wie dieser seine normale Temperatur aufrecht zu halten sucht, so verteidigt jener seine fieberhaft erhöhte, wenn auch nicht in gleich vollkommenem Maße. Die Wärmeregulation erscheint im Fieber zwar nicht so leistungsfähig wie in der Norm, doch bleibt sie erhalten.

Schon lange hegten wir den Wunsch diese Schlußfolgerungen Liebermeister's u. A. von einer anderen Seite aus nachzuprüfen. Wir wollten nämlich gern wissen, wie sich der fiebernde Organismus gegenüber einer Erhöhung seiner Wärmebildung erhält, die sich unabhängig vom Fieber in ihm abspielt. Eine solche Steigerung der Wärmeproduktion kann man z. B. durch stärkere Muskeltätigkeit oder reichliche Nahrungsaufnahme erzielen.

Auf Penzoldt's[1] Anregung ist in verschiedenen Arbeiten der Einfluß der Körperbewegung auf die Eigenwärme von Phthisikern beobachtet worden. Bei solchen Patienten bewirkte längere Bewegung im Freien eine im Vergleich zum Gesunden zwar geringe, aber doch deutliche Erhöhung der Körpertemperatur. Diese Versuche wurden an Tuberkulösen mit normaler oder geringfügig gesteigerter Eigenwärme angestellt. Wie Ott[2]) glaubt, werden durch solche Körperanstrengungen Toxine in den Kreislauf gebracht, und eine eventuell eintretende Temperaturerhöhung ist nach seiner Meinung durch Intoxikation bedingtes Fieber.

---

1) Penzoldt und Birgelen, Über den Einfluß der Körperbewegung auf die Temperatur Gesunder und Kranker. Münch. med. Wochenschr. 1899. 15, 16, 17.

2) Ott, Ist die bei Phthisikern nach leichten Körperanstrengungen auftretendende Temperatursteigerung als Fieber zu betrachten. Münchener med. Wochenschr. 1901. Nr. 50, 1902, Nr. 38.



Im Gegensatz dazu geht aus Ito's[1]) Versuchen über den Einfluß von Muskelanstrengnng auf die Körpertemperatur hervor, daß Tuberkulöse mit höherem Fieber in ihrer Eigenwärme fast nicht stärker beeinflußt werden als Gesunde. Denn, wenn auch vier von diesen Patienten eine minimale Temperaturerhöhung erkennen ließen, so beweist das nicht viel, da ja nie vorauszusehen ist, welchen Verlauf die Fieberkurve spontan genommen hätte.

Irgendwelche Anhaltspunkte für ein Versagen der Wärmeabgabe geben die eben erwähnten Arbeiten jedenfalls nicht. Doch lehren sie, daß die Anwendung von Körperbewegung nur wenig geeignet ist, uns ein eindeutiges Bild vom Verhalten der Wärmeregulation im Fieber zu geben. Schwerkranke zu stärkerer Muskelarbeit zu veranlassen, verbietet sich noch dazu von selbst.

Darum scheint es empfehlenswerter beim Studium dieser Verhältnisse, dem Körper eine größere Nahrungsmenge zuzuführen und dadurch seine Wärmebildung zu lebhafter Steigerung zu bringen.

Derartige Untersuchungen stehen noch aus. Zwar weist Kraus[2]) mit Recht auf die klinische Erfahrung hin, daß Typhuskranke in späteren Stadien ihrer Krankheit relativ reichlich Nahrung aufzunehmen vermögen, ohne daß eine wesentliche Steigerung ihres Fiebers eintritt, doch bedarf diese Beobachtung am Krankenbett einer exakten Nachprüfung und der Ergänzung durch das Experiment, da bei den großen spontan eintretenden Fieberschwankungen die alleinige Berücksichtigung der Temperaturkurve eine einwandsfreie Beurteilung der in Rede stehenden Verhältnisse nicht gestattet.

Wir sind deshalb an die experimentelle Bearbeitung der Frage herangetreten: Wie reagiert der fiebernde Mensch auf eine willkürliche Steigerung seiner Wärmebildung?

Dabei waren wir nicht in der Lage an Gesunden und Fiebernden vergleichend zu studieren, wie sich unter dem Einflusse der gleichen Nahrungszufuhr die gesamte Bildung und Abgabe von Wärme gestaltet, da uns die hierzu nötigen Apparate nicht zur Verfügung standen. Wir mußten uns vielmehr darauf beschränken, den Einfluß der Nahrung auf die Schweißsekretion zu beobachten. Diese wichtige Komponente der Wärmeabgabe prüften wir in einer größeren

1) Ito, Über den Einfluß von Muskelanstrengungen auf die Körpertemperatur. Dissert. Erlangen 1899.

2) Kraus, Fieber und Infektion. In von Noorden's Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. Berlin 1906. Bd. I. S. 644.



Zahl von Einzelversuchen. Wie weit uns das berechtigt, Schlüsse auf das Verhalten der gesamten Wärmeabgabe unter der Einwirkung einer gleichartigen Mahlzeit bei Gesunden und Fiebernden zu ziehen, soll später des Näheren erörtert werden.

Die nachstehend mitgeteilten Experimente stützen sich auf die Untersuchungen der Schweißabsonderung, die während der letzten Jahre in unserer Klinik vorgenommen wurden.

Der eine von uns[1]) hat zunächst in Versuchen an Gesunden festgestellt, wie weit kurzdauernde Untersuchungen eine Berechnuug der Schweißabsonderung für längere Zeiträume erlauben, und die Bedingungen beobachtet, welche im Wesentlichen die Hautwasserabgabe beeinflussen. Danach bleibt die Schweißmenge nüchterner Menschen zu verschiedenen Tageszeiten so gut wie völlig gleichmäßig. Ähnlich sind die Verhältnisse bei solchen Personen, die während der Versuchsperiode ganz geringe Nahrungsmengen zu sich nehmen. Dagegen vermehrt reichliche Nahrungsaufnahme die Wasserabgabe und diese Steigerung ist oft noch lange zu verfolgen. Weiterhin ist vor allem die jeweilige Höhe der Außentemperatur von Bedeutung. Neben diesen Faktoren, die wir im Experiment willkürlich verändern können, beherrscht die Psyche die Funktion der Schweißdrüsen in hohem Maße.

Lang[2]) hat die Wasserausscheidung durch die Haut an Tuberkulinfiebernden beobachtet. Seine Untersuchungen wurden von Schwenkenbecher und Inagaki[3]) weiter ausgedehnt. Unter Heranziehung der Lang'schen Resultate sowie auf Grund eigener an Typhuskranken angestellten Experimente kamen diese zu folgendem Ergebnis:

Im kontinuierlichen Fieber besteht eine geringe Erhöhung der Schweißsekretion gegenüber der Norm, steigendes Fieber schränkt die Hautwasserabgabe etwas ein, während im Fieberabfalle die Absonderung lebhaft vermehrt ist. Nach langer Krankheitsdauer tritt im Ganzen eine Verminderung der täglich gebildeten Schweißmengen ein.

Auch den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Hautwasserabgabe, der hier besonders interresiert, hat Lang an seinen Tuber-

---

1) Schwenkenbecher, Über die Ausscheidung des Wassers durch die Haut von Gesunden und Kranken. D. Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 79, S. 29.

2) Lang, Beobachtungen über die Wasserausscheidung durch Haut und Lungen unter dem Einfluß des Fiebers. D. Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 79, S. 343.

3) Schwenkenbecher u. Inagaki, Über die Schweißsekretion im Fieber. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 1905. Bd. 53, S. 365.

kulösen untersucht. Er fand die Wasserbildung nach einem Mittagessen bei normaler und fieberhafter Temperatur fast in gleichem Grade erhöht.

Die von uns angewandte Versuchsmethodik ist von Schwenkenbecher und Lang ausführlich beschrieben worden. Die Versuchspersonen ruhen auf einer Segelleinenmatte in einer großen, luftdicht abgeschlossenen Blechwanne. Der Kopf ragt aus derselben hervor, der Hals trägt einen festanliegenden Gummikragen. Durch diesen Blechkasten wird Zimmerluft von gleichmäßiger Temperatur geleitet, deren Menge und Wassergehalt ermittelt wird. Auf diese Weise gelingt es, die in einer bestimmten Zeit abgegebene Hautwassermenge zu messen. Die einzelnen Experimente dauern zirka einundeinhalb Stunden. Von weiter detaillierten Angaben sehen wir ab, da sie in den eben erwähnten Arbeiten zu finden sind.

Ebenso wie Lang führten wir die Mehrzahl der Versuche frühmorgens (7 Uhr) aus. In den wenigen Ausnahmefällen ist die Tageszeit in den Tabellen angegeben.

Wie Schwenkenbecher und Inagaki haben wir zum Studium der Verhältnisse im Fieber hauptsächlich Typhuskranke benutzt, um die Wirkung länger dauernden Fiebers zu beobachten. Damit verzichteten wir auf einen Vorteil, der Lang bei seinen Versuchen an Tuberkulinfiebernden zu Statten kam. Er konnte nämlich die Hautwasserabgabe derselben Personen unter denselben Verhältnissen, bei normaler und febriler Temperatur vergleichen. Wir dagegen mußten uns, um individuelle Einflüsse nach Möglichkeit auszuschalten, durch eine größere Zahl von Untersuchungen an gesunden Personen einen Normalwert schaffen.

Außer drei gesunden Medizinern dienten diesem Zwecke Patienten mit geringfügigen Beschwerden, darunter drei mit leichten nervösen Störungen und ein Rekonvaleszent nach Pneumonie. Da dieser schon acht Tage fieberfrei war, so war keine abnorme Reaktion zu vermuten; sie blieb in der Tat auch aus. Bedenklich könnte die Verwendung nervöser Personen erscheinen, doch verhalten sich nach unseren Erfahrungen derartige Patienten mit nur geringen Störungen bezüglich ihrer Schweißsekretion oft ganz normal. Auch kommt es ja bei den vorliegenden Versuchen nicht so sehr auf die Feststellung absoluter Werte an, als vielmehr auf richtige Vergleichsgrößen. Und sicherlich sind auch unter den Typhuskranken leicht erregbare Naturen.

Die durchgreifendste Abweichung von der Lang'schen Versuchsanordnung betrifft die Art und Menge der Nahrung: Allen unsern Versuchspersonen wurde eine qualitativ und quantitativ möglichst gleiche Kost vor dem Versuche gereicht. Aus Sanatogen, Hygiama, Dr. Michaelis' Eichelkakao und gestoßenem Zucker wurde durch Schütteln ein gleichmäßiges Pulver hergestellt. In demselben waren die genannten Substanzen im Verhältnis von 2 : 2 : 2 : 3 vertreten. Mit einer bestimmten Menge von Eiern und Milch verrührt, stellte das Ganze eine Kakao ähnliche Flüssigkeit dar. Beistehende Tabellen zeigen den

Gehalt der erwähnten Substanzen an organischen Bestandteilen und ihre Verteilung entsprechend dem Körpergewicht der Versuchspersonen.

Gehalt der gegebenen Nährpräparate an Eiweiß, Fett und Kohlehydr.

Substanz 100 g	Eiweiß g	Fett g	Kohlehydrate g
Sanatogen	89,18	1,62	—
Hygiama	21,22	10,05	58,67
Eichelkakao	8,13	14,42	48,56
Zucker	—	—	99,75
Eier (1 Ei 45 g)	12,55	12,11	0,55
Milch	3,30	3,55	4,51

Verteilung der Nahrungsbestandteile entsprechend dem Körpergewicht.

Körpergewicht kg	Gemisch von Sanatogen usw. g	Eier	Milch g	Eiweiß g	Fett g	Kohlehydrate g	Gesamtmenge der Calorienzufuhr	Calorienmenge pro kg Körperg.
70	90	4	300	56	38	66	850	12
65	75	4	300	52	37	57	790	12
60	80	3	300	48	32	60	737	12
55	64	3	300	43	31	51	673	12
50	67	2	300	39	26	52	610	12
45	52	2	300	35	25	44	550	12

Die Benutzung der erwähnten Nährpräparate ermöglicht bei geringem Volumen der Nahrung eine relativ große Kalorieenmenge (bis gegen 1000 Kalorieen) zuzuführen. Für den gesunden, ständig im Bett liegenden Menschen nimmt man pro Tag und Kilogramm Körpergewicht einen Verbrauch von etwa 30 großen Kalorieen an. Dementsprechend darf eine einmalige Zufuhr von 12 Kalorieen pro Kg. mit derjenigen Wärmemenge in Vergleich gesetzt werden, die mit einem für diese Verhältnisse passenden Mittagessen dem Körper zugeführt wird. Der Eiweißgehalt unserer Versuchskost ist absichtlich relativ hoch gewählt worden.

Die Patienten nahmen meist ohne große Schwierigkeit das in einer Tasse gegebene Getränk. Ein so reichlich bemessenes Frühstück ruft natürlich schon bei Gesunden das Gefühl der Sättigung hervor, umsomehr bei Fiebernden mit nur geringem Appetit.

Kurz nach sieben Uhr früh wurde die Versuchskost gereicht. Die Achseltemperatur war unmittelbar vorher gemessen worden.

Es liegt also zwischen Nahrungszufuhr und Beginn des Versuches (7 Uhr 45 Min.) ein Zeitraum von mehr als einer halben Stunde. Nach einer solchen Frist ist die Verdauung bereits im vollem Gange, sogar ein Teil der aufgenommenen Nahrung schon resorbiert.

Wie stark die Wärmeproduktion so kurz nach der Mahlzeit beeinflußt ist, dafür bieten die Untersuchungen von Magnus-Levy[1]) über die Größe des respiratorischen Gaswechsels greifbare Anhaltspunkte: Nach einem Mittagessen, dessen Zusammensetzung dem von uns gereichten Frühstück recht ähnlich ist, liegt die größte Steigerung des respiratorischen Stoffumsatzes in der ersten Stunde nach dem Essen. In den nächsten sechs Stunden sinken die Werte langsam und gleichmäßig ab.

Obwohl wir bei unsern Versuchen auf Differenzen zwischen den Schweißmengen in der ersten und der zweiten Hälfte der Versuchszeit achteten, konnten wir keine merklichen Unterschiede konstatieren. In den Untersuchungen nach Nahrungsaufnahme blieben ebenso wie in den Nüchternversuchen die produzierten Schweißquantitäten zwischen den einzelnen Ablesungen der Hygrometer im Wesentlichen gleich.

Das berechtigt zu der Annahme, daß bei Beginn des Versuches die wärmebildenden Prozesse bereits lebhaft rege waren, und die Schweißsekretion in voller Tätigkeit.

Denn Hautwasserabgabe und Wärmeproduktion zeigen beim Menschen in der Regel einen gleichartigen Verlauf. Diese Beziehung liegt begründet in der feinen Wärmeregulation und in der wichtigen Rolle, welche die Schweißdrüsenfunktion in der Wärmeabgabe spielt.

Anschaulich tritt diese Verknüpfung zu Tage bei einem Vergleich zwischen den Ergebnissen der zitierten Arbeit von Magnus-Levy und den Resultaten, die Schwenkenbechers Untersuchungen über die Schweißsekretion zeigen. Beide sind auf kurzdauernde Versuche angewiesen. Dieselben ergeben: Beim nüchternen, ruhenden Menschen bleiben Gaswechsel und Hautwasserabgabe zu den verschiedenen Tageszeiten gleich, nur hie und da entsteht eine unerklärliche Schwankung; auf Bewegung und Nahrungsaufnahme wachsen die Werte rasch an.

Auch im Fieber scheint dieses Verhältnis zwischen Wärmebildung und Schweißabsonderung zu bestehen. Wenigstens erkennen Schwenkenbecher und Inagaki in den Schwankungen, welche die Schweißmengen auf der Höhe des Fiebers aufweisen, einen Ausdruck für das wechselvolle Verhalten, das den gesamten Stoffumsatz im kontinuierlichen Fieber, zumal bei verschiedenen Infektionskrankeiten charakterisiert.

---

1) Magnus-Levy, Über die Größe des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluß der Nahrungsaufnahme. Pflügers Arch. f. die ges. Phys. 1894. Bd. 55, S. 1.

Es müssen darum erst die Wirkungen der Nahrungszufuhr auf die Wärmeproduktion von Gesunden und Fiebernden erörtert werden, bevor der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Schweißsekretion besprochen werden kann.

In den vorliegenden Untersuchungen ist, wie schon dargelegt, die Nahrungszufuhr derart geregelt, daß verschiedene Menschen von annähernd gleichem Körpergewicht eine Mahlzeit von gleich hohem kalorischen Werte erhalten. Das Verhältnis zwischen den einzelnen Nahrungsstoffen ist dabei, soweit als möglich, in allen Fällen dasselbe und zwar hat das Eiweiß gegenüber Fett und Kohlehydraten einen besonders starken Anteil an der Zusammensetzung der Kost. Die Wirkung derselben auf die Schweißsekretion wird eine Stunde lang verfolgt, nachdem zwischen Nahrungsaufnahme und Beginn des Versuches eine halbe Stunde verstrichen ist.

Wir setzen dabei voraus, daß unter dem Einfluß der gleichen Nahrungszufuhr von den verschiedenen gesunden Individuen eine etwa gleich große Wärmemenge während der Versuchszeit gebildet wird.

Streng genommen, ist dies nicht völlig sicher gestellt, da Magnus-Levy seine an sich sehr eingehenden Untersuchungen zum größten Teile nur an einer Person anstellte und die individuellen Differenzen im Verhalten verschiedener gesunder Menschen nicht näher prüfte.

Noch weniger dürfte die Darreichung der gleichen Kost bei Gesunden und Fiebernden absolut die gleiche Vermehrung der Wärmemenge im Gefolge haben.

Die nach dem Essen einsetzende Steigerung der Wärmebildung rührt z. Teil von der Verdauungsarbeit her. Intensität und Schnelligkeit, mit der die Funktionen des Darmes und seiner Drüsen einsetzen, sind von Wichtigkeit. Weiter kommt es darauf an, wie rasch die Nahrungstoffe in die Körpersäfte aufgenommen werden und ihre spezifisch-dynamische Wirkung entfalten können. Denn auch diese ist maßgebend für die Vermehrung der Wärmebildung, die sogleich nach einer Mahlzeit eintritt. Das geht aus Rubner's[1]) Forschungen klar hervor.

Gewiß sind Differenzen auch dadurch möglich, daß die Körperzellen verschiedener Individuen ihren Stoffumsatz mit mehr oder

1) Rubner, Gesetze des Energieverbrauchs. 1902. Leipzig u. Wien. Franz Deuticke. Die ersten Kapitel spec. S. 91 u. 92.



weniger großer Stärke und Geschwindigkeit zum Ablauf bringen. Das könnte namentlich für den Fiebernden zutreffen, bei dem schon durch die Infektion die Zersetzungen Veränderungen ihres Umfangs, vielleicht auch ihrer Art erfahren.

Zwar ist die Darmdrüsentätigkeit durch die Infektion des Organismus nur in geringem Grade gestört. Verdauung und Resorption gehen beinahe eben so rasch und vollständig vor sich wie in gesunden Tagen, die gebotene Kost wird gut ausgenützt. Aber gerade die abnorme Steigerung des Stoffwechsels stellt den febril erkrankten Körper unter andere Bedingungen als den gesunden. Beim Fiebernden zerfällt insbesondere mehr Eiweiß als ihm zugeführt wird. Er bildet schon im nüchternen Zustande mehr Wärme als der normale Mensch und zwar in erster Linie auf Kosten seines Körpereiweißes.

Nun gelingt es aber, wie aus den Untersuchnngen von May [1]), S. Weber [2]) u. A. ersichtlich ist, durch reichliche Zufuhr besonders kohlehydratreicher Kost, den Eiweißzerfall im Fieber einzuschränken. Mit anderen Woten: Auch der fiebernde Organismus heizt soviel als möglich mit der Wärmemenge, die ihm von außen zugeführt wird und hält sein eigenes wertvolles Material nach Kräften sparsam zurück. Man könnte deshalb vermuten, daß die gleiche Nahrung beim Fiebernden eine relativ geringere Steigerung der Wärmebildung bewirkt als beim Gesunden.

Die eben erörterten Verhältnisse ändern sich aber im Verlauf langdauernder Infektionskrankheiten, je mehr der Organismus von seinem Bestande einbüßt, je größer die Kachexie wird. Die Oxydationen nehmen dann ab, der Kalorienbedarf wird eingeschränkt. Wenn dann das Fieber verschwunden ist, und die Rekonvaleszenz eintritt, gleichen die Stoffwechselvorgänge doch noch nicht denen des gesuuden Menschen. Im Anfang finden sich, wie Svenson [3]) zeigte, sehr geringe Oxydationswerte, die trotz reichlicherer Ernährung oft noch so niedrig sind wie im letzten Fieberstadium. Nach und nach schwellen die Respirationswerte in den Nüchternversuchen an und übertreffen in der dritten bis vierten Woche die Normalzahlen bis um 50 Proz. Ebenso sah Svenson in der zweiten bis fünften Stunde nach reichlicher Nahrungszufuhr bei Typhusrekonvaleszenten eine wesentlich lebhaftere Steigerung (um

1) May, Stoffwechsel im Fieber, Zeitschr. f. Biol. 1894. Bd. 30, S. 1.

2) Weber, Über die künstliche Einschränkung des Eiweißumsatzes bei einem fiebernden Hammel. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 1902. Bd. 47, S. 19.

3) Svenson, Stoffwechselversuche an Rekonvalescenten. Zeitschr. f. klin. Med. 1901. Bd. 43, S. 86.

40—70 Proz.) der Verbrennungsprozesse als nach Ablauf der Rekonvaleszenz, und wie sie Magnus-Levy für den Gesunden gefunden hatte.

Nach Svenson hat eine etwa gleich große Mahlzeit mit nicht wesentlich verändertem Eiweißgehalt im Beginne der Typhusrekonvaleszenz eine erheblich größere Reaktion zur Folge als in späteren Stadien der Genesung oder auch wie in der Rekonvaleszenz nach Pneumonie. Diese Tatsachen veranlaßten Svenson zu der Annahme, daß die bedeutende Oxydationssteigerung im Beginn der Typhusrekonvaleszenz durch abundante Nahrungszufuhr nicht erklärt werden könnte.

Wenn auch diese nicht die alleinige Ursache ist, so mag doch Folgendes in Erwägung gezogen werden: Ganz die gleiche, ja sogar eine „absolut“ geringere Nahrungsmenge läßt dem eben genesenden, stark unterernährten Individuum eine „relativ“ weit größere Kalorienmenge zufließen als in den späteren Abschnitten der Rekonvaleszenz. Ist doch gleich nach dem Ablauf der Krankheit das Minimum des Energiebedarfs wesentlich niedriger als später, und „die Wirkungen der Kost hängen“, nach Rubner, „unter gewöhnlichen Umständen von dem Verhältnisse der Masse der Zufuhr und von dem Bedarfe ab.“

Auch der „verschwenderische“ Gaswechsel, wie er in den Nüchternversuchen Svensons erscheint, kann mit der Annahme einer Überernährung, wie sie für den Gesunden überhaupt nicht möglich ist, erklärt werden. Denn das Verhältnis zwischen Kalorienbedarf und Nahrungsaufnahme des Genesenden wird vom normalen Menschen selbst dann noch nicht erreicht, wenn er soviel ißt wie dieser, da ja sein minimaler Energiebedarf größer ist als der des Wiedergesundenden. Die Rekonvaleszenten stehen also immer unter der Einwirkung einer ihren Bedarf weit übersteigenden Ernährung. Das scheint auch daraus hervorzugehen, daß in den ersten Wochen der Rekonvaleszenz respiratorischer Gaswechsel und Appetit des Patienten in gleichem Maße anwachsen. Gleich nach dem endgültigen Fieberfall ist die Nahrungszufuhr noch nicht so groß wie in den nachfolgenden Wochen. Deshalb ist auch die auf Kosten der Überernährung zu setzende Steigerung der Wärmeproduktion im Anfang der Genesung noch nicht so erheblich und andauernd wie in den späteren Stadien, und die Wärmebildung im nüchternen Zustand ist zu Beginn der Rekonvaleszenz noch nicht gesteigert, sondern erst in einem späteren Abschnitt derselben, sobald die Nahrungszufuhr einen gewissen hohen Wert überschritten hat.

Die Erscheinung, daß die Reaktion des Organismus bei übermäßiger Ernährung länger als 12 Stunden anhält, gilt, wie unter anderen auch eigene [1]) Erfahrungen lehren, ebenso für den Gesunden. Wenigstens schieden 2 Studenten, die sich durch eine überreichliche Nahrungsaufnahme auf eine kurze Hungerperiode vorbereitet hatten, noch im Verlaufe des ganzen ersten Hungertages erheblich große Wassermengen durch die Haut aus.

Nach unserer Ansicht dürfte deshalb die lebhafte Oxydationssteigerung auch bei nüchternen Rekonvaleszenten durch die abundante Nahrungszufuhr, wenigstens zum großen Teil erklärt werden können. Allerdings fehlen zur Zeit noch die beweisenden Experimente, die dartun, daß beim genesenden Typhuspatienten die abnorm lebhafte Erhöhung des Stoffwechsels ausbleibt, wenn sich seine Nahrungszufuhr im gleichen Abstande vom Bedarf bewegt wie beim Gesunden.

Wir haben uns im Vorstehenden so ausführlich mit den Veränderungen befaßt, welche die Wärmeproduktion unter dem Einflusse einer eiweißreichen Kost erfährt, da ohne Einblick in das Verhalten der Wärmebildung die unter den gleichen Bedingungen eintretenden Variationen der Wärmeabgabe und speziell der Schweißsekretion nicht ohne Weiteres zu verstehen sein würden.

Wenn im Organismus durch die Einfuhr einer Mahlzeit die Wärmebildung eine Steigerung erfährt, so muß natürlich die Wärmeabgabe sich in gleichem Sinne verändern, soll nicht eine Erhöhung der Körpertemperatur eintreten. Dabei wird sowohl die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung sich vermehren als auch die Wasserverdunstung durch Haut und Lungen.

Es fragt sich nun, in welchem Grade ist die alleinige quantitative Bestimmung des Hautwassers im Stande uns ein annähernd richtiges Bild von dem jeweiligen Verhalten der gesamten Wärmeabgabe zu verschaffen. Da ist zu beachten, daß die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung einerseits und die Wasserverdunstung durch die Haut andererseits in keinem konstanten Verhältnis zu einander stehen. Vielmehr wird der Anteil, den die Wasserabgabe an der Entwärmung des Organismus nimmt, um so größer, je erheblicher die ihm von außen zuströmende oder in seinem Innern erzeugte Wärmemenge ist. Die Beteiligung der Schweißsekretion ist ferner relativ lebhafter bei allen gutgenährten, besonders bei fettleibigen Individuen, da bei ihnen die Wärmeabgabe durch Strahlung und Leitung weniger wirksam ist. Dazu treten noch,

---

1) Schwenkenbecher, l. c. S. 44/45.

wie bekannt, mannigfaltige Faktoren, die unabhängig von der Wärmeregulation direkt einen Einfluß auf die Schweißdrüsentätigkeit ausüben können, wie z. B. die Angst.

Wie deutlich übrigens auch in den vorliegenden Versuchen der psychische Einfluß bisweilen zum Ausdruck kommt, zeigen die Tabellen No. 2 und No. 4—6 (am Schluß der Arbeit). Wie dort ersichtlich, scheiden die untersuchten Personen im allerersten Versuch relativ mehr Hautwasser aus als später. Bei den Medizinern (Tab. No. 1, 7 und 8) fehlt diese Erscheinung. Sie waren mit der Versuchseinrichtung bereits vertraut. Die übrigen Normalpersonen standen dagegen unter dem Einfluß des Unbekannten und Ungewohnten, der auch auf die Fiebernden eingewirkt hat. Nur tritt er bei diesen infolge der besonderen durch das Fieber bedingten Veränderungen der Wasserabgabe oft nicht so deutlich zu Tage.

Die in unsern Versuchen gewonnenen Wasserwerte bilden also keinen absoluten Maßstab für die im Einzelfall vorhandene Größe der Wärmeabgabe. Immerhin geben Durchschnittswerte einer größeren Anzahl von Experimenten Auskunft darüber, ob die Schweißsekretion des Fieberkranken nach einer reichlichen Mahlzeit sich überhaupt im Großen und Ganzen anders verhält als beim Gesunden.

Speziell interessiert uns, wie oben schon gesagt, zu erfahren, ob die durch die Nahrung eintretende Steigerung der Wärmebildung im Fieber annähernd eben so prompt wieder ausgeglichen wird wie in der Norm.

Zu unsern Experimenten sei noch bemerkt, daß die normalen Personen (vergl. Übersichtstab. No. I) mit Aussnahme einer einzigen mager waren. Das ist deshalb der Erwähnung wert, weil wir ja die Nahrung auf das kg Körpergewicht berechnet und verteilt haben.

Als Durchschnittswert für die Schweißabsonderung des gesunden Menschen (Übersichtstab. No. I) im nüchternen Zustande finden wir 31 g Hautwasser pro 100 kg Körpergewicht. Nach Nahrungsaufnahme tritt eine Vermehrung der Schweißsekretion ein; sie steigt auf 48 g pro Stunde und 100 kg, überschreitet also den Wert des Nüchternen um 17 g und um 55 Proz.

Die Schweißmengen, die im Fieber ausgeschieden werden, unterliegen, wie Schwenkenbecher und Inagaki zeigten, viel größeren Schwankungen als in der Norm. Und zwar haben in erster Linie Fieberrichtung und Krankheitsdauer einen bestimmenden Einfluß. Das muß also berücksichtigt werden, und die Ergebnisse sind verschieden zu beurteilen, je nachdem sie im steigenden, kontinuier-

lichen oder fallenden Fieber gewonnen sind, ferner ob sie aus den ersten oder späteren Perioden einer Infektionskrankheit herrühren.

Um ein einigermaßen sicheres Urteil über die Wirkung der Nahrungsaufnahme auf die Schweißabsonderung des Fiebernden zu erhalten, mußten möglichst viele Versuche gemacht werden. Da hierzu die Zahl der Typhuskranken nicht genügte, wurde noch an zwei Phthisikern eine längere Beobachtungsreihe angestellt.

Übersichtstabelle Nr. I.

Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Schweißsekretion der Normalpersonen.

Nüchternversuche		Versuche nach Nahrungsaufnahme	
Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g
1	21	2	64
5	26	3	50
49	38	4	49
52	65	50	84
54	31	51	67
55	47	56	56
70	36	57	47
73	23	71	45
74	38	72	40
77	31	75	42
80	32	76	44
83	22	81	30
106	12	82	37
109	23	107	38
110	23	108	30
111	29	112	32
114	31	113	68
Mittelwert:	31	Mittelwert:	48

Differenz zwischen den Mittelwerten: 17 g = 55 Proz.

Die einzelnen Kranken wurden nur wenigen Untersuchungen (in der Regel vier) unterworfen. Es kam ja hauptsächlich darauf an, durch die Beobachtung einer möglichst großen Zahl verschiedener Menschen richtige Durchschnittswerte zu erhalten.

Die Experimente an Fiebernden sind so geordnet, daß sie die Wirkung der Probekost auf die Schweißsekretion im kontinuierlichen, steigenden und fallenden Fieber beleuchten (Übersichtstab. No. II). Dabei ist im Allgemeinen vorausgesetzt, daß innerhalb der Temperatur-

messungen vor und nach dem Versuch keine ausschlaggebenden Schwankungen in der Fieberkurve aufgetreten sind.

Nur ein Versuch (No. 25), der nach einer starken Remission und im darauffolgenden Fieberanstieg ausgeführt wurde, und dessen Resultat von dem der anderen sehr abweicht, ist nicht in die Übersichtstabelle (II b, für steigendes Fieber) aufgenommen worden. Denn es scheint, als ob hier die Körpertemperatur während des Versuchs zunächst noch weiter fiel und erst dann wieder anstieg.

Das Hauptinteresse beanspruchen jedenfalls die im kontinuierlichen Fieber gefundenen Zahlen. Denn in der Continua zeigt die Fieberkurve einen annähernd geradlinigen Verlauf, ebenso wie die Temperaturkurve des gesunden Menschen. Es sind deshalb diese Werte zum Vergleich mit den Ergebnissen der Normalversuche besonders geeignet. Die Reihe der Nüchternwerte im kontinuierlichen Fieber (siehe Tabelle IIa.) gewährt fast das gleiche Bild, wie die entsprechenden Zahlen bei Schwenkenbecher und Inagaki. Die

Übersichtstabelle No. II.

Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Schweißsekretion von Fieberkranken.

a) Kontinuierliches Fieber.

Nüchternversuche			Versuche nach Nahrungsaufnahme		
Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Temperaturdifferenz d.h. d. Unterschied zwischen der Temperatur vor und nach dem Versuch bewegt sich zwischen 0,3	Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Temperaturdifferenz in maximo 0,3
9	19		7	21	
10	64		11	39	
14	81		12	73	
19	46		22	149	
20	29		44	151	
21	51		59	51	
37	50		61	56	
43	68		65	90	
47	31		68	46	
60	48		94	33	
64	63		96	44	
69	31		98	24	
88	38		101	81	
93	29		104	77	
103	34				
105	43				
Mittelwert:	45		Mittelwert:	67	

Differenz zwischen den Mittelwerten: 22 g = 49 Proz.

b) Steigendes Fieber.

Nüchternversuche			Versuche nach Nahrungsaufnahme		
Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Temperaturdifferenz °C	Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Temperaturdifferenz °C
16	13	0,4	8	32	1,0
66	22	0,4	17	26	0,4
53	18	1,9	26	26	0,4
99	31	0,4	48	50	0,5
100	32	0,6	67	30	0,5
			79	30	0,7
			102	45	1,0
Mittelwert:	23	0,7	Mittelwert:	34	0,7

Differenz zwischen den Mittelwerten: 11 g = 48 Proz.

c) Fallendes Fieber.

Nüchternversuche			Versuche nach Nahrungsaufnahme		
Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Temperaturdifferenz °C	Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Temperaturdifferenz °C
6	11	0,8	15	158	0,5
27	24	0,4	18	34	0,6
28	27	0,7	45	146	1,2
29	96	0,5	91	54	0,6
46	58	0,6	92	122	0,9
78	22	0,4	97	154	0,7
89	93	0,6			
90	50	0,9			
95	55	0,5			
Mittelwert:	48	0,6	Mittelwert:	111	0,8

Differenz zwischen den Mittelwerten: 63 g = 131 Proz.

Fieberhöhe überschreitet in unsern Versuchen nur selten 39° C. Der Mittelwert von 45 g Hautwasser pro Stunde und 100 kg ist mit dem der soeben genannten Autoren identisch. Damit bestätigen auch die vorliegenden Versuche: Im kontinuierlichen Fieber ist die Schweißabsonderung gegenüber der Norm erhöht.

Nach Nahrungsaufnahme geben die Versuchspersonen durchschnittlich 67 g Hautwasser ab, d. h. 22 g oder 49 Proz. mehr als im nüchternen Zustande.

Die Untersuchungen, die im steigenden und fallenden Fieber ausgeführt wurden, können quantitativ zuverlässige Vergleichswerte kaum bieten. Dazu ist ihre Zahl nicht groß genug. Immerhin sind

die tatsächlichen Verhältnisse annähernd deutlich in ihnen zu erkennen.

Im Fieberanstieg (Übersichtstab. IIb) zeigt sich die Schweißabsonderung eingeschränkt. Temperaturfall (Übersichtstab. IIc) bewirkt eine lebhaftere Tätigkeit der Schweißdrüsen. Im Vergleich zu den Versuchen von Schwenkenbecher und Inagaki prägt sich die Verminderung der Hautwasserabgabe (23 g pro Stunde und 100 kg) im steigenden Fieber in den vorliegenden Ergebnissen mehr aus, während die Zahl für sinkendes Fieber (48 g) die dort angegebenen Werte nicht erreicht.

Die Vermehrung der Schweißabsonderung nach der Versuchskost ist auch hier deutlich ausgesprochen. Im Fieberanstieg beträgt der Durchschnitt nach Nahrungszufuhr 34 g gegenüber 23 g im nüchternen Zustande. Die Differenz zwischen beiden Zahlen ist 11 g oder 48 Proz. Bei sinkender Temperatur ist der Unterschied zwischen Nüchtern- und Nahrungswerten sehr groß: 48 g Schweiß im nüchternen Zustande und 111 g nach der Mahlzeit (Differenz: 63 g und 131 Proz.). Der Umstand, daß bei den Nahrungsversuchen die Fieberkurve etwas steiler abfällt, genügt allein nicht, diesen großen Unterschied zu erklären. Ausschlaggebend dürfte vielmehr folgendes Moment sein: Wie sogleich gezeigt werden soll, wächst die Schweißsekretion nach Nahrungszufuhr mit der längeren Dauer der Fieberkrankheit. Zufällig enthält aber die eben besprochene Reihe (der Nahrungsversuche in Übersichtstabelle II c.) ganz vorwiegend Resultate, die von Patienten nach längerem Krankenlager gewonnen sind.

Wir haben deshalb die an Typhuskranken angestellten Experimente auch nach der Krankheitsdauer geordnet und in zwei Unterabteilungen zusammengestellt. (Übersichtstabelle (Nr. III). Die erste (III a) umfaßt die Ergebnisse von Patienten, die innerhalb der ersten drei Wochen ihrer Krankheit untersucht wurden, und in der zweiten sind die Werte von Typhuskranken vereinigt, die erst später, vom 28. Krankheitstage ab zum Versuche dienten (III b).

Als Rekonvaleszenten sind schließlich diejenigen Typhuskranken angeführt, deren Tagestemperatur nicht mehr 37 °C überschritten hat. (Übersichtstabelle No. IV.)

Die Verringerung der Schweißsekretion gegen Ende der fieberhaften Krankheit tritt in den Durchschnittszahlen der Tabelle III nicht so zu Tage, wie in den einzelnen Versuchen von Schwenkenbecher und Inagaki, die täglich an denselben Kranken aus-

Übersichtstabelle No. III.

Der Einfluß der Krankheitsdauer und der Nahrungsaufnahme auf fiebernde Typhuskranke

a) Die Hautwasserabgabe innerhalb der drei ersten Wochen des Typhus.

Nüchternversuche		Versuche nach Nahrungsaufnahme	
Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g
66	22	67	30
69	31	68	46
60	48	59	51
6	11	61	56
9	19	7	21
10	64	8	32
64	63	11	39
78	22	12	73
29	96	65	90
21	51	79	30
37	50	22	149
Mittelwert:	43	Mittelwert:	56

Differenz zwischen den Mittelwerten: 13 g = 30 Proz.

b) Die Hautwasserabgabe nach Verlauf der drei ersten Wochen des Typhus.

Nüchternversuche		Versuche nach Nahrungsaufnahme	
Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g
43	68	44	151
46	58	45	146
47	31	48	50
25	44	26	26
27	24	17	26
28	27	18	34
16	13	15	158
19	46		
20	29		
14	81		
Mittelwert:	42	Mittelwert:	84

Differenz zwischen den Mittelwerten: 42 g = 100 Proz.

Übersichtstabelle No. IV.

Der Einfluß der Nahrungsaufnahme auf die Schweißsekretion von Typhusrekonvaleszenten

Nüchternversuche		Versuche nach Nahrungsaufnahme	
Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g	Nr. des Versuchs	Hautwasser pr. St. u. 100 kg g
13	28	13	77
24	31	30	85
40	32	31	119
42	15	38	38
		39	32
		41	53
Mittelwert:	29	Mittelwert:	67

Differenz zwischen den Mittelwerten: 38 g = 131 Proz.

geführt wurden. Erst unsere vier Untersuchungen aus der fieberfreien Periode zeigen kleinere Werte.

Während in den ersten drei Typhuswochen durchschnittlich 43 g Wasser im nüchternen Zustande durch die Haut ausgeschieden werden und nach der Mahlzeit 56 g (Differenz: 13 g oder 30 Proz.), beträgt in der späteren Fieberzeit der gleichen Krankheit die unter denselben Bedingungen gebildete Schweißmenge 42 g und 84 g (Differenz: 42 g oder 100 Proz.).

Von unseren Rekonvaleszenten wurde im nüchternen Zustand die normale Menge von 29 g Hautwasser produziert, nach der Nahrung 67 g (Differenz: 38 g oder 131 Proz.).

Schlußfolgerungen:

Die uns gestellte Frage: Wie reagiert der fiebernde Mensch auf eine willkürliche Steigerung seiner Wärmebildung? beantworten wir folgendermaßen: Beim normalen Menschen beträgt die Differenz zwischen der im nüchternen Zustande und der nach unserer Versuchskost produzierten Hautwassermenge 17 g und 55 Proz.; beim Fiebernden werden 22 g und 49 Proz. berechnet. Diese Durchschnittszahlen stehen sich so nahe, daß man mit größter Wahrscheinlichkeit zu der Annahme berechtigt ist: Im kontinuierlichen Fieber wird ebenso wie beim Gesunden eine etwa gleiche Steigerung der Wärmebildung durch eine nahezu gleiche Erhöhung der Wärmeabgabe wieder ausgeglichen. Mit andern Worten: Der fiebernde Organismus

verteidigt seine erhöhte Körpertemperatur im Großen und Ganzen ebenso wie der Gesunde seine normale Eigenwärme.

Die Vermehrung der Schweißsekretion durch Nahrung ist im Fieber (49 Proz.) prozentualiter nicht ganz so groß wie in der Norm

Tabellen der Normalpersonen.

Versuchsperson	Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	relativ. Feuchtigkeit im Kasten %	Achseltemp. vor u. nach dem Versuch °C	Hautwasser während der Versuchsstde. g	Hautwasser pro Stde. u. 100 kg g	Körpergewicht kg	Bemerkungen
1. Richard T., cand. med.,	1	12. 10. 06	27,0	65	normal	15	21	70,5	nüchtern
23 J. alt, Größe 1,69 m,	2	13. 10. 06	26,9	69	=	45	64		Nahrung
Brustumfang 91 : 96 cm,	3	14. 10. 06	26,9	66	=	35	50		=
Bauchumfang 82 cm;	4	15. 10. 06	26,7	67	=	34	49		=
gesund	5	16. 10. 06	26,7	64	=	18	26		nüchtern
2. Georg U., Kaufmann, 19 J.	49	10. 12. 06	27,1	40	normal	24	38	64,4	=
alt, Größe 1,68 m. Brust-	50	11. 12. 06	27,4	41	=	54	84		Nahrung
umfang 86 : 93 cm, Bauch-	51	12. 12. 06	26,9	42	=	43	67		=
umf. 75 cm, Neurasthenie,	52	13. 12. 06	27,3	43	=	42	65	65,0	nüchtern
orthostatische Albuminurie	54	15. 12. 06	27,0	40	=	20	31		=
3. Lina L., Fabrikarbeiterin,	55	17. 12. 06	26,4	40	normal	21	47	45,0	=
19 J. alt, schlank, mager,	56	18. 12. 06	26,8	37	=	25	56		Nahrung
nervöse Magenbeschwerd.	57	20. 12. 06	27,0	39	=	21	47		=
4. Johanna S., Dienstmädch.	70	9. 1. 07	27,0	43	normal	19	36	53,0	=
24 J. alt, mittelgroß, kräft.,	71	10. 1. 07	27,0	43	=	24	45		Nahrung
gut genährt, gesund	72	11. 1. 07	27,1	39	=	21	40		=
	73	12. 1. 07	26,6	40	=	12	23		nüchtern
5. Gust. B., Straßenbahnarb.,	74	14. 1. 07	27,2	38	normal	25	38	64,5	=
28 J. alt, Gr. 1,69 m, Brust	75	15. 1. 07	27,2	39	=	27	42		Nahrung
89 : 92 cm, Bauchumf. 80 cm.	76	16. 1. 07	27,1	38	=	28	44		=
Vom 8-11. fieberfr. Tag nach	77	17. 1. 07	27,1	39	=	20	31	64,0	nüchtern
croup. Pneumonie unters.									
6. Wilh. F., Landwirt, 56 J.	80	21. 1. 07	26,7	36	normal	21	32	66,3	=
alt, Gr. 1,68 m, Brustumf.	81	22. 1. 07	27,1	31	=	20	30		Nahrung
91 : 95 cm, Bauchumf. 89 cm.	82	23. 1. 07	27,1	23	=	25	37		=
Parese des rechten Armes	83	24. 1. 07	26,8	22	=	15	22		nüchtern
infolge Unfallneurose.									
7. Oscar Th., Medicinalprakt	106	28. 2. 07	26,5	46	normal	7	12	60,6	=
24 J. alt, Größe 1,61 m,	107	1. 3. 07	27,1	41	=	23	38		Nahrung
Brustumfang 85 : 92 cm,	108	2. 3. 07	27,2	39	=	18	30		=
Bauchumfang 79 cm,	109	3. 3. 07	26,8	39	=	14	23	60,6	nüchtern
gesund	110	4. 3. 07	26,8	37	=	14	23		=
8. Wolfgang V., cand med.,	111	6. 3. 07	27,0	38	normal	19	29	65,1	=
22 J. alt, Größe 1,72 m,	112	7. 3. 07	27,0	41	=	21	32		Nahrung schläft tief
Brustumfang 79 : 88 cm,									
Bauchumfang 79 cm, gesund	113	8. 3. 07	26,9	41	=	44	68		Nahrung, sehr lebhaft
	114	9. 3. 07	27,0	39	=	20	31	65,3	nüchtern

(55 Proz.). Dies hat, wie oben schon erörtert, vielleicht darin seinen Grund, daß die gleiche Kost beim Fiebernden eine etwas geringere Steigerung der Wärmeproduktion zur Folge hat als beim Gesunden. Im Anfang der Krankheit wenigstens hat ja der febril Erkrankte einen erhöhten Kalorienbedarf. Wenn die absolute Differenz zwischen Nahrungs- und Nüchternwert im Fieber (22 g) größer ist als in der Norm (17 g), so ist dafür die einfachste Deutung die, daß im Fieber die gesamte Wärmeabgabe erhöht ist, und daß sich bei jeder weiteren Vermehrung derselben die Schweißsekretion in immer größerem Maße an der Entwärmung beteiligt.

Dauert eine Fieberkrankheit längere Zeit, wie z. B. der Typhus, so nimmt der Einfluß derselben Nahrung auf die Größe der Schweißabsonderung erheblich zu; er erreicht aber sein Maximum erst in der Rekonvaleszenz, nachdem das Fieber dauernd abgeklungen ist.

Mit dieser Beobachtung harmoniert aufs Beste die Tatsache, daß im weiteren Verlauf einer Fieberkrankheit der Energieverbrauch immer weiter abnimmt und sein Minimum erlangt, wenn das Fieber erloschen ist.

Die starken Reaktionen der Wärmebildung und der Schweißsekretion nach Nahrungsaufnahme beim Genesenden sind vielleicht zum Teil auf einen labileren, leichter erregbaren Zustand des Zentralnervensystems zurückzuführen. Ausschlaggebend bleibt aber wohl auch hier neben der Zusammensetzung, speziell dem Eiweißreichtum der Kost, das Verhältnis zwischen Energiebedarf und — zufuhr.

Tabellen der fiebernden Versuchspersonen.

Versuchsperson	Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	relat. Feuchtigkeit im Kasten %	Achseltemp. vor u. nach dem Versuch °C	Hautwasser während der Versuchsstde g	Hautwasser p.St.u.100 kg g	Körpergew. kg	Bemerkungen
9. Marie H, Köchin. 21 J.	6	17. 10. 06	26,8	62	37,6-36,8	7	11	61,6	nüchtern
alt, mittelgr., kräftig,	7	18. 10. 06	26,8	61	36,8-37,1	13	21		Nahrung
gut genährt. Mittel-	8	19. 10. 06	27,1	65	37,5-38,5	20	32		„
schwerer Typhus. 12.	9	20. 10. 06	26,6	64	37,4-37,7	12	19	61,5	nüchtern
bis 15. Krankheitstag									
10. Gust. Sch. Maschinen-	10	22. 10. 06	27,2	65	37,8-37,7	36	64	56,3	nüchtern, erregt
schlosser. 17 J. alt,	11	23. 10. 06	27,4	64	37,8-37,9	22	39		Nahrung
schlank, kräftig, ma-	12	24. 10. 06	27,2	69	37,1-37,3	40	73		„
ger. Mittelschwerer	13	25. 10. 06	27,4	70	37,7-36,9	21	38	55,4	nüchtern
Typh. 16—19. Krankheitstag									

Versuchsperson	Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	relat. Feuchtigkeit im Kasten %	Achseltemp. vor u. nach dem Versuch °C	Hautwasser während der Versuchsstde g	Hautwasser p.St. u.100 kg g	Körpergew. kg	Bemerkungen
11. Anna Z., Dienstmädchen, 25 J. alt, mittelgroß, mittelkräftig, sehr mager, schwerer Typhus. 83. u. 84. Krankheitstag	14	26. 10. 06	26,7	66	37,1-36,8	35	81	43,3	nüchtern
	15	27. 10. 06	26,8	69	37,4-36,9	68	158		Nahrung
12. Ed. O., Schuhmacher, 29 J. alt, mittelgroß, wenig kräftig, sehr mager, schwerer Typhus. 36.—40. Krankheitstag	16	31. 10. 06	27,1	56	38,0-38,4	6	13	47,5	nüchtern
	17	1. 11. 06	27,3	56	38,6-39,0	12	26		Nahrung
	18	2. 11. 06	27,2	53	39,7-39,1	16	34		„
	19	3. 11. 06	27,3	56	39,2-39,3	22	46	48,0	nüchtern
	20	4. 11. 06	27,1	50	39,5-39,6	14	29		„
13. Br. T., Schutzmann, 33 J. alt., mittelgroß, kräftig, ziemlich mag., leicht. Typhus. 20. bis 23. Krankheitstag	21	6. 11. 06	27,0	61	37,1-37,4	26	51	51,3	„
	22	7. 11. 06	26,9	67	37,4-37,6	76	149		Nahrung
	23	8. 11. 06	26,7	62	36,7-36,8	41	77		„
	24	9. 11. 66	27,0	54	36,6-36,7	16	31	51,7	nüchtern
14. Dieselbe wie in Nr. 9. mittelschwer. Typhusrecidiv. 6.-10. Krankheitstag des Recidivs. 36.—40. Krankheitstag d. Typhus.	25	10. 11. 06	27,2	54	37,4-37,8	27	44	62,1	„ um 5h:40,2 C° „ 10h:39,4 C°
	26.	11. 11. 06	27,2	47	40,1-40,5	16	26		Nahrung
	27	13. 11. 06	26,9	40	38,2-37,8	15	24		nüchtern
	28	14. 11. 06	27,2	43	39,0-38,3	17	27		„
15. Gust. D., Schuhmach., 33 J. alt, ziemlich groß, kräftig. mager, leicht. Typh. 19—21. Krankheitstag.	29	17. 11. 06	26,6	60	37,1-36,6	51	96	53,4	„
	30	19. 11. 06	26,8	57	36,6-36,8	45	85		Nahrung, nicht vollständig
	31	20. 11. 06	26,9	56	37,0-36,8	63	119		Nahrung
16. Eug. S., Dienstmädch., 25 J. alt, zieml. klein, kräftig. mager, mittelschwerer Typhus. 21.-27. Krankheitstg.	37	26. 11. 06	26,9	53	37,7-37,6	29	50	58,1	nüchtern
	38	28. 11. 06	26,6	57	36,5-36,2	22	38		Nahrung
	39	29. 11. 06	27,1	48	36,4-36,9	18	32		„
	40	30. 11. 06	27,2	50	35,8-36,4	18	32	56,4	nüchtern
	41	1. 12. 06	27,4	49	36,1-36,1	29	53		Nahrung
	42	2. 12. 06	27,0	45	35,7-35,9	8	15	55,0	nüchtern
17. Math. K., Hilfsbremser. 29 J. alt, groß, kräftig, mager, mittelschwer. Typhus. 28. bis 33. Krankheitstag	43	3. 12. 06	27,0	46	38,7-38,6	36	68	52,8	„
	44	4. 12. 06	27,1	58	38,8-38,6	80	151		Nahrung
	45	5. 12. 06	26,9	61	38,6-37,4	76	146		„
	46	6. 12. 06	27,1	47	39,2-38,6	30	58	52,3	nüchtern
	47	7. 12. 06	27,2	41	39,8-39,6	16	31		„ (vor 1 Std. eine Tasse Milch)
	48	8. 12. 06	26,4	42	37,5-38,0	26	50		Nahrung (erst 1/4 St. vor dem Versuch genommen)
18. Gustav R., Ausläufer, 18 J. alt, mittelgroß, kräftig, gut genährt, Pyämie. 7. Krankheitstag	53	14. 12. 06	26,8	42	35,5-37,4	10	18	55,0	nüchtern, friert

Versuchsperson	Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	relat. Feuchtigkeit im Kasten %	Achseltemp. vor u. nach dem Versuch °C	Hautwasser während der Versuchsstde g	Hautwasser p.St.u.100 kg g	Körpergew. kg	Bemerkungen
19. Rosalie M., Schäferstochter, 15 Jahr alt, mittelgroß, kräftig, gut genährt, mittelschwer. Typh 12.—15. Krankheitstag.	58	21. 12. 06	27,1	36	38,9-38,9	(52)	(106)	49,1	nüchtern, Vers. fehlt in d. Übersichtstab., da P. sehr unruh. war
	59	22. 12. 06	26,9	33	39,1-38,8	25	51		Nahrung
	60	23. 12. 06	27,0	37	38,9-38,7	23	48	47,8	nüchtern
	61	24. 12. 06	27,1	30	38,6-38,5	27	56		Nahrung
20. Regina H., Ehefr., 32 J. alt, schlank, mittelkräftig, mager, mittelschwer. Typhus. 19. u. 20. Krankheitstag	64	2. 1. 07	27,0	43	37,3-37,1	33	63	52,2	nüchtern
	65	3. 1. 07	26,8	45	36,9-37,1	47	90		Nahrung
21. Emil O., Tagner, 20 J. alt, schlank, kräftig, mager, mittelschwerer Typhus. 5.—9. Krankheitstag	66	4. 1. 07	27,0	37	38,6-39,0	12	22	53,5	nüchtern
	67	5. 1. 07	27,1	36	38,2-38,7	16	30		Nahrung
	68	7. 1. 07	27,4	36	38,2-38,1	24	46		"
	69	8. 1. 07	27,2	38	37,1-36,9	16	31	51,9	nüchtern
22. Derselbe, wie in Nr. 21, mittelschw. Recidiv. 3. u. 4. Tag. 19. u. 20. Krankheitstg d. Typh.	78	18. 1. 07	26,8	39	38,1-37,7	11	22	50,0	"
	79	19. 1. 07	26,9	36	36,5-37,2	15	30		Nahrung
23. Lina S., Haustochter, 34 J. alt, mittelgroß, schwächlich, mager, Spondylitis tuberkul.	88	30. 1. 07	27,8	31	38,5-38,7	15	38	40,0	nüchtern, Schmerzen im Rücken
24. Johann Sch., Steinhauer, 27 J. alt, mittelgroß, mittelkräftig, mager, Phthisis pulmonum et laryngis	89	31. 1. 07 5,15-6,45 pm.	27,4	34	38,7-38,1	50	93	54,0	nüchtern, hust. stark, unruhig
	90	1. 2. 07 6,45-7,45 pm.	26,9	30	39,2-38,3	27	50		nücht., um 6h. 1 ctg Morph. hust. wenig
	91	2. 2. 07 5,45-6,45 pm.	26,9	30	39,4-38,8	29	54		Nahrg., um 5h Morph. hustet sehr wenig
	92	4. 2. 07 4,45-5,45 pm.	27,1	37	39,6-38,7	67	122		Nahrg., um 4h Morph., hustet zieml. viel
	93	5. 2. 07 4,45-5,45 pm.	26,7	31	38,8-38,8	16	29	54,8	nücht., um 4h Morph. hustet wenig
	94	6. 2. 07 4,45-5,45 pm.	26,8	32	38,7-38,6	18	33		Nahrg., um 4h Morph. hustet wenig
	95	7. 2 07 3,15-4,15 pm.	27,1	31	38,5-38,0	30	55	55,0	nücht. um 2,30h Morph hustet mehr gegen Schluß d. Versuch.
	96	8. 2. 07 3,15-4,15 pm.	26,6	33	38,4-38,6	24	44		Nahrg. u. 2.30h Morph hustet sehr wenig
	97	9. 2. 07 8,30-9,30 am	27,0	39	37,0-36,3	83	154		Nahrg. u. 7,30h Morph hustet sehr wenig.
	98	11. 2. 07 11,45-12,45 am	26,7	29	37,0-37,0	13	24		Nahrg. u. 11h Morph. hustet sehr wenig
	99	12. 2. 07 11,45-12,45 am.	26,7	33	36,7-37,1	17	31	54,0	nücht., um 11h Morph. hustet sehr wenig

Versuchsperson	Nr.	Zeit	Temperatur im Kasten °C	relat. Feuchtigkeit im Kasten %	Achseltemp. vor u. nach dem Versuch °C	Hautwasser während der Versuchsstde g	Hautwasser pr. St. u. 100kg g	Körpergew. kg	Bemerkungen
. Alfred St., Kellner, 19J. alt, schlank mittelkräftig, mager. Phthisis pulmonum	100	13. 2. 07 10,45-11,45am.	27,0	39	37,2-37,8	15	32	47,1	nüchtern
	101	14. 2. 07 4,45-5,45 pm.	27,1	39	39,1-38,9	38	81		Nahrung
	102	15. 2. 07 11,00-12,00am.	27,0	39	36,7-37,7	21	45		"
	103	16. 2. 07 4,45-5,45 pm.	26,9	38	38,7-38,5	16	34	47,4	nüchtern, sehr unruhig
	104	18. 2. 07 2,45-3,45 pm.	27,1	41	38,0-38,2	36	77		Nahrung
	105	19. 2. 07 2,45-3,45 pm.	26,3	44	38,1-37,8	20	43	47,3	nüchtern

Druckfehler-Berichtigung.

In der **Fraenkel-Schwartz**'schen Abhandlung „Über intravenöse Strophanthininjektionen bei Herzkranken sind folgende sinnstörende Fehler zu berichtigen:

S. 81, Z. 27 statt „daß das leicht lösliche“ lies: „daß bei subkutaner Einverleibung das leicht lösliche“

S. 100, Z. 9 statt „Fall 3“ lies: „Fall 4.

S. 103, Tab. 1 statt „2+1 mgr, ist überall 2×1 mgr zu lesen.

XX.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

198. Beiträge zur Kenntnis der tierischen Nucleïnsäure.

Von

O. Schmiedeberg.

Da die Kenntnis der organischen Verbindungen mit der Feststellung ihrer elementaren Zusammensetzung beginnt, so waren die von mir als Fortsetzung der Arbeiten meines verstorbenen Freundes F. Miescher unternommenen Untersuchungen über die Nucleïnsäure zunächst darauf gerichtet, diese Forderung in vollkommenerer Weise zu erfüllen, als es die von Miescher hinterlassenen Analysen gestatteten. Sie haben zu der Aufstellung einer Formel geführt, die weiter unten nochmals in zusammenfassender Weise begründet werden soll, weil von verschiedenen Seiten immer wieder fast für jedes analysierte Nucleïnsäurepräparat eine andere Zusammensetzung angegeben wird.

Weiter kam es darauf an, eine genaue Kenntnis der Eigenschaften und des Verhaltens der Nucleïnsäure unter verschiedenen Bedingungen zu erlangen, sowie festzustellen, in welchen Formen, Zuständen und Verbindungen sie in den Organen vorkommt. Für diesen Zweck mußten neue Methoden der Darstellung ausgearbeitet und begründet werden, die gestatten, die Nucleïnsäure aus jedem Material, wo sie sich findet, mit Sicherheit in jeder gewünschten Form zu isolieren, um sie dadurch für weitere Untersuchungen zugänglich zu machen, namentlich auch für das Studium ihres Verhaltens im Organismus bei Fütterungsversuchen, für welchen Zweck nur das reine Natriumsalz Verwendung finden kann.

Das Material für die nachstehenden Untersuchungen bildeten die Lachsmilch, die Thymusdrüse, das Pankreas und die Thyreoidea.

1. Die Isolierung der Spermaköpfe aus Lachsmilch.

Das ergiebigste Material für die Gewinnung und das Studium der Nucleïnsäure bilden die Köpfe des Lachsspermas, die leicht von den Schwänzen zu trennen sind und fast aus reinem nucleïnsaurem Protamin bestehen. Das von Miescher[1]) zum Isolieren der Köpfe angewandte Verfahren besteht darin, daß man die ganz frische, von Blutgefäßen möglichst befreite Lachsmilch zuerst zur Entfernung von Bindegewebe unter Zerdrücken, Kneten, Anrühren und Aufschwemmen mit Wasser durch ein Leinentuch preßt, und die Flüssigkeit dann abcentrifugiert. Das Aufrühren mit Wasser und Abcentrifugieren wird so lange wiederholt, bis die anfangs trübe Flüssigkeit klar erscheint und keine Eiweißreaction mehr gibt. Zuletzt wird die Masse in ziemlich viel Wasser verteilt, nochmals unter mäßig starkem Kneten durch ein Leinentuch gelassen und centrifugiert. In den ersten abcentrifugierten, trüben Flüssigkeiten findet sich noch Nucleïnsäure, die anscheinend aus aufgeschwemmten und emulsionierten Bruchstücken der Köpfe stammt.

Die in dieser Weise isolirten Spermaköpfe bilden im feuchten Zustande eine blendend weiße Masse, die unter dem Mikroskop aus sehr kleinen, ziemlich gleichmäßigen Kügelchen zusammengesetzt erscheint und, wie ich früher auf Grund der Analysen von Miescher berechnet habe[2]), bis auf 4 Proz. aus neutralem nucleïnsaurem Protamin besteht. Bis zur weiteren Verarbeitung bewahrt man sie, wie es schon Miescher empfohlen hat, unter Alkohol auf, weil beim Aufbewahren der Köpfe im trockenen Zustande aus dem nucleïnsauren Protamin leicht die von mir beschriebene feste, esterartige Verbindung entsteht[3]), aus welcher die Nucleïnsäure kaum oder nur sehr schwer in unverändertem Zustande isoliert werden kann.

2. Entfernung des Protamins aus den Köpfen.

Für die Darstellung von nucleïnsaurem Kupfer entfernt man zunächst das Protamin aus den Köpfen, indem man diese in der früher beschriebenen Weise[4]) mit Kupferchlorid behandelt und mit warmem Wasser auswäscht. Man wiederholt diese Behandlung mit Kupferchlorid und das Auswaschen so lange, bis die kupferhaltige Waschflüssigkeit keine Biuretreaction mehr gibt.

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 37. 127. 1896.
2) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 37. 145—146. 1896.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 37. 146—147. 1896.
4) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 65. 1899.

Von Gewebsresten kann man die verkupferten Köpfe durch Aufrühren in Wasser und Abschlämmen befreien.

3. Beschaffenheit der Nucleïnsäure in den Spermaköpfen.

Alle bei der Darstellung der Nucleïnpräparate von mir gemachten Erfahrungen wiesen darauf hin, daß die früher beschriebene, in Alkaliacetaten bei gewöhnlicher Temperatur leicht lösliche Form der Nucleïnsäure in den Spermaköpfen nicht vorgebildet enthalten ist, sondern erst bei der Darstellung durch die Einwirkung der Reagentien aus der ursprünglichen unlöslichen Form, wahrscheinlich durch Wasseraufnahme, entsteht. Man kann die letztere Form als anhydrische, die erstere als hydratische Form der Nucleïnsäure auffassen.

Behandelt man die vom Protamin befreiten Spermaköpfe mit einer mäßigen Menge Kaliumacetatlösung, so quellen sie allmählich unter Aufnahme von Kali zu einer gallertartigen Masse auf. Wenn man eine große Menge Kaliumacetatlösung von 5 Proz. anwendet, so geht ein Teil des Kupfers als Acetat in Lösung, und man kann diese durch Abdecantieren und Filtrieren leicht von der gequollenen Masse trennen. In dieser Flüssigkeit läßt sich selbst nach dem Einengen auf dem Wasserbade Nucleïnsäure weder direkt noch nach dem vorherigen Erhitzen mit Salzsäure in Form ihrer Spaltungsprodukte — Phosphorsäure oder Purinbasen — nachweisen,

4. Darstellung der hydratischen, in Alkaliacetaten löslichen Form der Nucleïnsäure.

Aus der in den Köpfen enthaltenen, in Alkaliacetaten unlöslichen Nucleïnsäure entsteht die lösliche Form durch Erhitzen der Spermaköpfe mit Kochsalzlösung, der man zweckmäßig eine mäßige Menge Kaliumacetatlösung zusetzt. Man kann, wie erwähnt, annehmen, daß der Vorgang dabei in einer Aufschließung unter Wasseraufnahme besteht. Wendet man unmittelbar die protaminhaltigen Köpfe an, so enthält die Flüssigkeit nach dem Erhitzen mit der Kochsalzlösung nucleïnsaures Kalium oder Natrium und salzsaures Protamin, während beim Erhitzen der vom Protamin befreiten Köpfe an Stelle des letzteren Kupfer in Lösung geht.

Das Verfahren im einzelnen gestaltet sich verhältnismäßig einfach. Die protaminfreien, kupferhaltigen Köpfe kann man direkt in einer großen Menge 10prozentiger Kochsalzlösung zum Aufquellen bringen und das Gemisch dann erhitzen. Allein dabei kommt es in der Regel vor, daß ein Teil der Substanz in Lösung geht, während

ein anderer in Form einer kupferreicheren Verbindung ungelöst bleibt. Man vermeidet die Bildung der letzeren, wenn man vorher einen Teil des Kupfers aus den Köpfen entfernt, indem man sie in Wasser verteilt und unter Umrühren ganz allmählich soviel ganz verdünnte Salzsäure hinzufügt, daß die Masse keine teigartige Beschaffenheit annimmt, sondern sich mit einem Glasstabe gerade noch pulverförmig zerreiben und zerteilen läßt. Wenn soviel Kupfer entfernt wird, daß eine teigartige Masse entsteht, so quillt diese in der Salzlösung zu einer consistenten Gallerte auf, deren weitere Behandlung Schwierigkeiten macht.

Die kupferarmen Köpfe läßt man dann in einer großen Menge der Salzlösung aufquellen, so daß sie eine feinflockige oder schleimige Masse bilden, die dann allmählich erst auf Wasserbadtemperatur und dann zum Sieden erhitzt wird. Letzteres muß so lange, meist $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden, fortgesetzt werden, bis die Flüssigkeit unter Abscheidung einer flockigen oder an der Wand des Glases haftenden Masse völlig klar geworden ist. Man erreicht das meist erst nach Zusatz von soviel Kochsalz in Substanz zu der siedenden Flüssigkeit, bis diese klar wird. Dann prüft man, ob die Umwandlung in die lösliche Form eine annähernd vollständige ist, indem man eine kleine Menge der Flüssigkeit abfiltriert und erkalten läßt. Meist trübt sie sich dabei ein wenig. Die Trübung verschwindet aber nach Zusatz von Wasser und Erwärmen und kehrt beim Abkühlen nicht wieder, falls die Umwandlung in die lösliche Form eine ausreichende ist. Wenn dagegen die Trübung nach dem Abkühlen wiederkehrt, so muß die Hauptmasse weiter erhitzt werden, bis die Probe befriedigend ausfällt.

Man filtriert dann heiß. Dabei kann es vorkommen, daß anfangs äußerst fein verteilte, kaum sichtbare, in der Flüssigkeit suspendierte Teilchen durch das Filter gehen. In diesem Falle filtriert man die mit Wasser verdünnte Lösung nach dem Erkalten nochmals durch ein doppeltes Filter. Aus der schwach blau-grün gefärbten, krystallklaren Flüssigkeit wird dann die Nucleïnsäure durch Kupferchlorid ausgefällt.

Der starke Kochsalzgehalt der Flüssigkeit verhindert die vollständige Ausfällung der Nucleïnsäure und man erleidet dadurch einen ansehnlichen Verlust an Material. Es ist daher zweckmäßig, die Flüssigkeit nach dem Zusatz von Kupferchlorid mit Kali zu neutralisieren, um die Nucleïnsäure in eine basische, in salzhaltigen Flüssigkeiten unlösliche Kupferverbindung überzuführen. Diese wird dann duerch Dcantieren oder auf dem Filter ausgewaschen, in Wasser ver-

teilt, in der oben (S. 312) angegebenen Weise durch Behandeln mit verdünnter Salzsäure und Auswaschen von einem Teil ihres Kupfergehalts befreit, in alkaliacethaltigem Wasser gelöst und mit Kupferchlorid ausgefällt.

Wenn man die definitive Ausfällung mit Kupferchlorid unmittelbar in der kochsalzhaltigen Flüssigkeit vornimmt, so ist darauf zu achten, daß die Reaktion der letzteren nicht zu schwach sauer ist, weil sonst leicht unlösliches Kupferoxychlorid entsteht, das dem nucleïnsauren Kupfer beigemengt bleibt. Das wird vermieden, wenn man die Flüssigkeit vor dem Zusatz der Kupferchloridlösung mit Essigsäure stark ansäuert.

Der Niederschlag von nucleïnsaurem Kupfer wird hierauf erst durch Decantieren und dann auf einem gehärteten Filter mit Wasser ausgewaschen, bis in der Waschflüssigkeit kein Chlor mehr nachzuweisen ist. Das Auswaschen geht nicht immer ganz glatt von statten, weil der Niederschlag in Folge seiner äußerst feinen Verteilung allmählich so dicht wird, daß das Waschwasser nur sehr langsam durchgeht, und weil dabei auch etwas von dem Niederschlag durch das Filter zu gehen anfängt. Wenn dieser Fall eintritt, bevor das Auswaschen beendet ist, so bringt man den Niederschlag vom Filter in ein Becherglas, rührt ihn mit einer mäßigen Menge Wasser gut auf, fügt etwa das doppelte Volum Alkohol hinzu und wäscht nun auf dem Filter weiter mit verdünntem Alkohol aus, bis weder in diesem noch in dem Niederschlag Chlor nachweisbar ist.

Beim Auswaschen mit Wasser geht meist eine Spur von Nucleïnsäure durch das Filter in jenes über, indem durch Dissociation eine sehr kupferarme, lösliche Verbindung entsteht. Diese gibt mit Silberlösung eine Trübung, die nach Zusatz von etwas verdünnter Schwefelsäure beim Erwärmen verschwindet und sich da durch von der Chlorreaction unterscheiden läßt.

Das in dieser Weise dargestellte nucleïnsaure Kupfer ist gewöhnlich völlig frei von biuretartig reagierenden Stoffen, also von Protamin, Eiweiß und eiweißartigen Stoffen. Die Untersuchung auf die Biuretreaction wird in der weiter unten angegebenen Weise ausgeführt. Wenn sie noch eintreten sollte, was nur dann der Fall ist, wenn die Lösung, aus der die Nucleïnsäure durch Kupferchlorid gefällt wurde, nicht ganz klar war, so verfährt man zur Entfernung der biuretartig reagierenden Beimengungen am einfachsten und sichersten in der Weise, daß man das nucleïnsaure Kupfer in einer geringen Menge concentrierter Kalilauge löst und

in der früher beschriebenen Weise[1]) mit Alkohol fällt, wobei die biuretartig reagierenden Stoffe in Lösung bleiben. Dann wird die gefällte Nucleïnsäure wieder in die Kupferverbindung übergeführt.

Das in dieser Weise dargestellte nucleïnsaure Kupfer ist völlig frei von Alkalien und alkalischen Erden, weil diese durch das Kupfer völlig verdrängt werden. Nur das Ammoniak läßt sich schwer, vielleicht gar nicht wieder entfernen, wenn es mit der Nucleïnsäure in Berührung gekommen ist. Man muß es daher bei der Darstellung der letzteren sorgfältig fern halten. Behandelt man das nucleïnsaure Kupfer mit einer Lösung von Eisenchlorid, so wird das Kupfer vollständig durch das Eisen ersetzt, und man erhält die Nucleïnsäureverbindung des letzteren. Das Eisen, welches in geringer Menge in den Spermaköpfen enthalten ist, bleibt beim Erhitzen der Köpfe mit der Kochsalzlösung in dem Rückstand zurück, so daß die klare Lösung eisenfrei ist und dem entsprechend auch das daraus dargestellte nucleïnsaure Kupfer kein Eisen enthält.

Bei der Darstellung der Nucleïnsäureverbindungen bildet ihr Purinbasengehalt Schwierigkeiten, die nicht immer sicher überwunden werden können. Die Purinbasen sind in der Nucleïnsäure zum Teil in eigenartiger Bindung enthalten, die eher salz- als esterartig ist und etwa so aufgefaßt werden kann, wie die des Eisens in dem Ferratin oder der Ferrialbuminsäure, der Reserveeisenverbindung des tierischen Organismus.[2]) Charakteristisch ist für diese Verbindungen, daß sie unter der Einwirkung von Alkalien entstehen und im Gegensatz zu den Estern durch Säuren leicht zersetzt werden. In der normalen Nucleïnsäure ist 1 Mol. Guanin und 1 Mol. Adenin enthalten. Sie vermag aber weitere Mengen dieser Purinbasen zu binden, wenn die letzteren in schwach alkalischer Lösung auf jene einwirken. Es entstehen dabei purinbasenreichere Nucleïnsäuren, die sich im wesentlichen nicht anders verhalten, als die normale Nucleïnsäure, namentlich entsteht in ihren ammoniakalischen Lösungen durch Silber keine Fällung von Purinbasen.[3]) Wenn daher durch eingreifendere Verfahren bei der Darstellung Purinbasen abgespalten werden, oder wenn man altes, zersetztes Material verarbeitet, wie z. B. die käufliche Heringsmilch, so erhält man leicht statt der normalen Nucleïnsäure purinbasenreichere Verbindungen derselben. Bei der Analyse der letzteren

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 58. 1899.
2) Vergl. Grundriss der Pharmakol. 5. Aufl. S. 491. 1906.
3) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 72. 1899.



ergibt sich dann, daß der Kohlenstoff um ebensoviel Atome oder Atombruchteile vermehrt ist, wie der Stickstoff. Um die Bildung solcher purinbasenreicheren Nucleïnsäuren möglichst zu vermeiden, muß frisches Material zur Verarbeitung kommen und stärkeres Erhitzen nur bei neutraler oder schwach essigsaurer Reaktion vorgenommen werden.

5. Eigenschaften der in Alkaliacetaten löslichen, hydratischen Form des nucleïnsauren Kupfers.

Das in der vorstehend beschriebenen Weise dargestellte nucleïnsaure Kupfer wird zweckmäßig zunächst an einem staubfreien Orte an der Luft getrocknet, indem man durch öfteres Zerreiben dafür sorgt, daß es nicht zu harten Stücken eintrocknet, die dann, namentlich beim Befeuchten mit Wasser, klar durchsichtig wie smaragdgrünes Glas erscheinen und sich nur schwer zu einem staubfreien Pulver zerreiben lassen. Wie ich schon früher darauf hingewiesen habe, ist es sehr schwer und zeitraubend, beim Trocknen von colloidalen Substanzen, selbst im Vacuum über Schwefelsäure bei Temperaturen bis zu 100°, ein constantes Gewicht zu erhalten. Das wird noch erschwert, wenn die Substanz nicht staubfein verteilt ist, weil gröbere Körnchen hartnäckig Wasser eingeschlossen halten. Es ist daher zweckmäßig, das lufttrockene nucleïnsauere Kupfer mit Wasser in einer Reibschale zu zerreiben und die feinsten Teilchen abzuschlemmen und damit so lange fortzufahren, bis die ganze Menge zu dieser feinen Verteilung gebracht ist. Dann trocknet man das hellgrüne Pulver im Vacuum über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Temperatur oder bei 40—60°.

Dieses nucleïnsaure Kupfer löst sich auch nach dem Trocknen völlig klar in neutralen Alkaliacetatlösungen, ohne eine Spur eines Rückstandes zu hinterlassen. Wenn dennoch ein kleiner Rest in Form einer Trübung der Lösung zurückbleibt, so besteht er entweder aus einer kupferoxychloridhaltigen Verbindung oder aus der ursprünglichen anhydrischen, in Alkaliacetaten unlöslichen Form oder endlich aus der erwähnten esterartigen Verbindung von Nucleïnsäure mit Protamin. Präparate, die solche Beimengungen enthalten, können durch Auflösen in Alkaliacetat und weitere entsprechende Behandlung in die rein lösliche Form übergeführt werden.

Analysen von dieser Form der Nucleïnsäure sind weiter unten zusammen mit anderen Analysen mitgeteilt.



6. Über die in Alkaliacetaten unlösliche, anhydrische Form der Nucleïnsäure.

Die Isolierung dieser ursprünglichen Form der Nucleïnsäure gelingt im Wesentlichen ziemlich leicht. Doch haben die Analysen der bisher dargestellten Präparate noch keine ausreichend untereinander übereinstimmenden Zahlenwerte ergeben. Der Grund dafür liegt in der Schwierigkeit, die Substanz von allen fremden Beimengungen zu trennen, ohne daß sie in die lösliche Form umgewandelt wird.

Als Ausgangsmaterial können die isolierten Köpfe unmittelbar oder nach Entfernung ihres Protamins durch Kupferchlorid dienen.

Bei Anwendung der protaminhaltigen Köpfe bringt man diese mit viel Wasser in einen Glaskolben und fügt unter beständigem Umschütteln allmählich Kochsalzlösung von 20 Proz. hinzu, bis die Köpfe sich in eine möglichst gleichförmige gallertartige Masse umgewandelt haben, was erreicht wird, wenn das Gemisch etwa 10 Proz. Kochsalz enthält. Die Gallerte darf nicht zu konsistent sein, sondern soll sich noch leicht durchschütteln lassen. Hierauf erhitzt man sie unter öfterem Umschütteln erst auf dem Wasserbade und dann auf einer passenden Unterlage des Glases zum Sieden. Nach kurzer Zeit löst sich die gallertartige Masse bis auf eine geringe Menge einer flockigen Substanz zu einer anfangs trüben Flüssigkeit auf. Wenn diese bei weiterem Sieden nicht bald klar wird, so fügt man allmählich in kleinen Mengen gesättigte Kochsalzlösung hinzu, bis die Flüssigkeit unter weiterer Abscheidung einer flockigen Masse möglichst klar geworden ist. Es kommt darauf an, die Klärung ohne zu langes Sieden zu erreichen, weil sonst die Anhydroform zum größten Teil in die hydratische Säure übergeführt wird.

Die Flüssigkeit läßt sich leicht in einem Heißwassertrichter abfiltrieren. Sie zeigt bei etwas größerer Koncentration ein leichtes Opalisieren und erstarrt beim Erkalten zu einer Gallerte wie eine Leimlösung, nur noch rascher als diese. Sie besteht aus einem Gemenge von gelatinierendem anhydrischen und nicht gelatinierendem hydratischen nucleïnsaurem Natrium, sowie von salzsaurem Protamin, wie weiter unten bei der Darstellung von nucleïnsaurem Natrium näher gezeigt werden wird. Um das Protamin zu entfernen, kühlt man die Lösung rasch auf 40—45° ab, wobei sie noch nicht gerinnt, und versetzt sie mit einer Kupferchlorid-

lösung im Überschuß. Das Protamin bleibt in Lösung, während hydro- und anhydronucleïnsaures Kupfer gefällt werden. Nach dem Auswaschen des Niederschlages erst durch Decantieren und zuletzt auf dem Filter prüft man ihn sorgfältig in der weiter unten angegebenen Weise auf die Abwesenheit von biuretartig reagierenden Substanzen.

Die sichere vollständige Entfernung von Eiweißstoffen, Protamin, der erwähnten festen Verbindung des letzteren mit der Nucleïnsäure und den sogenannten Nucleoalbuminen bildet den schwierigsten Teil der Darstellung aller Nucleïnsäureverbindungen aus jedem Material. Wenn der Kupferniederschlag nach dem Auswaschen noch die Biuretreaction gibt, so kann man versuchen, durch Behandeln mit Kupferchloridlösung etwa vorhandene Reste von Protamin zu entfernen. Dabei ist darauf zu achten, daß die Verbindung nicht zu viel Kupfer oder gar Kupferoxychlorid enthält, weil bei einer solchen der Austausch von Protamin gegen Kupfer schwerer erfolgt, als bei einer kupferarmen Nucleïnsäure. Sollte auch jetzt noch die Biuretreaction eintreten, so behandelt man das nucleïnsaure Kupfer in der früher beschriebenen Weise mit Kali und Alkohol.[1])

Nach der Entfernung jeder Spur biuretartig reagierender Stoffe hat die weitere Behandlung den Zweck, die hydratische, lösliche Form von der anhydrischen, unlöslichen zu trennen. Das Verfahren dabei beruht auf der vorstehend beschriebenen Löslichkeit der ersteren in Alkaliacetaten. Die Kupferverbindung des Gemenges beider Säuren wird in viel Wasser gebracht und diesem unter Umrühren 1/5—1/4 Vol. einer 20 prozentigen Kalium- oder Natriumacetatlösung zugesetzt. Das Gemisch läßt man dann unter wiederholtem Umrühren 12—24 Stunden oder länger stehen, wobei die ungelöst bleibende Anhydrosäure stark aufquillt und sich allmählich durch häufiges Umrühren zu einer feinflockigen Masse zerteilen läßt, die dann durch Decantieren oder in der Centrifuge mit einer 2 bis 3 prozentigen Alkaliacetatlösung ausgewaschen wird, bis die lösliche Verbindung der Nucleïnsäure vollständig entfernt ist, was man daran erkennt, daß die abcentrifugierte Flüssigkeit auf Zusatz von ein wenig Kupferchloridlösung keine Trübung mehr erfährt.

Nach dem Auswaschen wird die Substanz mit Kupferchlorid behandelt, wodurch sie durch Entziehung des Alkalis die gequollene Beschaffenheit verliert, dichter wird und sich auf einem

---

8) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 65. 1899.

gehärteten Filter mit Wasser und Alkohol auswaschen und von jeder Spur von Chlor und von überschüssigem Kupfer befreien läßt.

Die Trennung der beiden Formen der Nucleïnsäure kann auch in folgender Weise ausgeführt werden. Man löst nach dem Aufquellen und der feinflockigen Verteilung der unlöslichen Nucleïnsäure soviel Kochsalz in der Flüssigkeit auf, bis sie beim Stehen nahezu klar wird und die Anhydrosäure sich als Sediment absetzt. Dann wäscht man die letztere mit alkaliacetathaltiger Kochsalzlösung erst durch Decantieren und dann auf dem Filter gut aus und führt sie dann durch Kupferchlorid in die reine Kupferverbindung über. Dieses Verfahren beruht darauf, daß durch das Kochsalz die Quellung vermindert und das Auswaschen erleichtert wird, ohne das eine Fällung der löslichen Form erfolgt.

Es ist noch besonders darauf zu achten, daß das Gemenge der beiden Säuren nicht zu viel und nicht zu wenig Kupfer enthält, weil in diesen Fällen ihre Trennung durch die Behandlung mit Alkaliacetat erschwert wird. Die aus einer neutralen oder schwach essigsauren Lösung gefällte Kupferverbindung enthält gewöhnlich zu viel Kupfer. Es ist daher zweckmäßig, einen Teil des letzteren aus der Verbindung zu entfernen, indem man sie in Wasser verteilt und unter Umrühren sehr verdünnte Salzsäure in solcher Menge langsam zufließen läßt, daß die Kupferverbindung sich mit einem Glasstabe gerade noch pulverförmig zerreiben und verteilen läßt, ohne eine teigartige Beschaffenheit anzunehmen. Dann wäscht man sie durch Decantieren mit Wasser gut aus.

Wenn bei dieser Behandlung mit Salzsäure das Gemenge der Kupferverbindungen eine teigartige Beschaffenheit angenommen hat, infolge eines zu geringen Kupfergehalts, so quillt es in der Alkaliacetatlösung zu der oben erwähnten consistenten Gallertmasse auf, deren Zerteilung und Auswaschen kaum möglich ist.

Auch nach dem Trocknen des anhydronucleïnsauren Kupfers kann man sich davon überzeugen, ob es völlig frei von der hydratischen Form ist, indem man es in eine schwach essigsaure Lösung von Kalium- oder Natriumacetat bringt, in welcher die letztere Form gelöst wird und in der Lösung leicht nachgewiesen werden kann.

Die Ausbeute an anhydronucleïnsaurem Kupfer ist eine verhältnismäßig geringe, weil ein großer Teil beim Erhitzen mit der Kochsalzlösung in die hydratische Form übergeht und weil man es bei allen Vornahmen, dem Filtrieren, Auswaschen usw., mit großen Verlusten zu tun hat. Um sicher völlig analysenreine Präparate zu erhalten, müßte man große Mengen von Material

verarbeiten und dann das Lösen in kochender Kochsalzlösung und das Filtrieren mehrmals wiederholen.

In ähnlicher Weise verfährt man, wenn man als Ausgangsmaterial für die Darstellung des anhydronucleïnsauren Kupfers die durch Kupferchlorid vom Protamin befreiten Köpfe anwenden will. Zweckmäßig ist es, einen Teil des Kupfergehalts der letzteren in der oben (S. 312) beschriebenen Weise durch Salzsäure zu entfernen, weil dann das Aufquellen in der alkaliacetathaltigen Kochsalzlösung leichter erfolgt. Die stark saure, schleimige Masse wird mit Kali oder Natron bis zur schwach sauren Reaction neutralisiert, zum Sieden erhitzt uud dann weiter verfahren, wie bei Anwendung der protaminhaltigen Köpfe.

Es sei noch bemerkt, daß die von einem Teil ihres Kupfergehalts befreiten protaminfreien Köpfe auch in einer reichlichen Menge sehr verdünnter Kali- oder Natronlauge löslich sind. Nach dem Filtrieren und Ansäuern der Lösung mit Essigsäure scheidet sich der unverändert gebliebene Anteil der Anhydrosäure nicht unmittelbar, sondern erst nach Zusatz von Kochsalz nach einigem Stehen aus. Zur Darstellung kann man auch dieses Verhalten benutzen.

Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure läßt sich das anhydronucleïnsaure Kupfer leicht zu Pulver zerreiben, dessen Farbe nicht blau, sondern mattgrün ist, obgleich die von Kupfer durch Salzsäure befreite Säure nicht gelblich, sondern vollkommen farblos erscheint. Wenn man das trockene Pulver mit einer geringen Menge schwach kalihaltigen Wassers übergießt, so geht ein kleiner Teil der Nucleïnsäure und mit diesem sämtliches Kupfer in Lösung, während der ungelöst gebliebene Rest allmählich stärker aufquillt. Falls das Präparat noch Spuren biuretartig reagierender Stoffe enthält, so nimmt das kalihaltige Wasser zunächst eine rötliche Färbung an, die dann durch die weitere Lösung von Kupfer verdeckt wird.

7. Darstellung von nucleïnsaurem Natrium aus Lachsspermaköpfen.

Für alle Untersuchungen über das Verhalten der Nucleïnsäure im Organismus und über ihren Einfluß auf die Ernährung und den Stoffwechsel muß das reine nucleïnsaure Natrium angewendet werden. Verbindungen mit anderen Basen sind unbrauchbar. Doch war die Darstellung des nucleïnsauren Natriums mit großen Schwierigkeiten und Unsicherheiten verbunden, so lange die beiden Formen der Nucleïnsäure nicht erkannt und ihre Eigenschaften nicht fest-

gestellt waren. Jetzt gelingt es leicht, ohne die Hilfe von Kupferchlorid die Nucleïnsäure völlig frei von Protamin in Form einer beliebigen Alkaliverbindung zu erhalten.

Auch bei dieser Darstellung geht man von der oben (S. 316) beschriebenen Löslichkeit der protaminhaltigen Köpfe in heißer Kochsalzlösung aus und verfährt dabei am zweckmäßigsten in folgender Weise, indem man nicht zu große Mengen auf einmal in Arbeit nimmt.

Man erhitzt 150—200 ccm Kochsalzlösung von 10—15 Proz. zum Sieden und trägt in diese eine kleine Menge in Wasser aufgeschwemmter Spermaköpfe ein. Die Flüssigkeit nimmt unmittelbar nach dem Zusatz der letzteren eine schleimige Beschaffenheit an, die aber bei fortgesetztem Sieden in wenigen Minuten verschwindet, indem die Spermaköpfe sich bis auf einen kleinen Rest vollständig auflösen. Dann bringt man in derselben Weise eine neue kleine Menge der Spermaköpfe ein und fährt damit nach jeder Auflösung der letzteren so lange fort, bis die Lösung dickflüssig zu werden anfängt. Wenn dieses erreicht ist, so verdünnt man sie mit ein wenig Kochsalzlösung, so daß sie wieder dünnflüssig wird. Während des Eintragens der einzelnen kleinen Anteile der Spermaköpfe in die siedende Kochsalzlösung fügt man zu dieser von Zeit zu Zeit einige Tropfen Essigsäure hinzu, um die Reaction neutral oder ganz schwach sauer zu erhalten, da die Köpfe regelmäßig schwach alkalisch reagieren; zuletzt filtriert man in einem Heißwassertrichter. Das Filtrat, welches beim Erkalten gelatiniert, enthält, wie oben bereits erwähnt, durch Umsetzung entstandenes nucleïnsaures Natrium und salzsaures Protamin. Man setzt zu der noch heißen Lösung das 3—4fache Volum Alkohol hinzu, wodurch das nucleïnsaure Natrium gefällt wird, während das salzsaure Protamin in Lösung bleibt. Durch Umfällen aus siedender Kochsalzlösung mit Alkohol kann das nucleïnsaure Natrium völlig frei von Protamin erhalten werden. Es besteht aber jetzt, zum Teil wenigstens, noch aus der gelatinierenden, anhydrischen Form der Nucleïnsäure. Um sie in die nicht gelatinierende überzuführen, wird sie mit einer mäßigen Menge Kochsalzlösung von 10—15 Proz. so lange im Sieden erhalten, bis sich eine geringe Menge einer flockigen Masse abgeschieden hat und eine herausgenommene Probe beim Erkalten nicht mehr gelatiniert. Dennoch enthält die Lösung noch einen Rest der gelatinierenden Modification, den durch längeres Sieden umzuwandeln nicht zweckmäßig ist, weil dabei die Nucleïnsäure leicht eine gelbliche Färbung annimmt.

Das Filtrieren kann warm oder kalt vorgenommen werden. Aus dem wasserklaren Filtrat wird das nucleïnsaure Natrium durch Alkohol ausgefällt und durch Lösen in Wasser und Umfüllen vom Kochsalz befreit. Doch ist das nicht leicht zu erreichen. Deshalb ist es zweckmäßig, das Kochsalz aus der protaminfrei gemachten Substanz durch Dialyse zu entfernen und dann mit Alkohol zu fällen. Eine in der Wärme hergestellte, koncentriertere Lösung dieses Präparats gelatiniert aber beim Erkalten, weil es, wie erwähnt, noch einen Rest der Anhydronucleïnsäure enthält. Dieser nicht aufgeschlossene Anteil läßt sich durch fractionierte Fällung mit Alkohol leicht entfernen, indem er nach Zusatz von ein wenig Alkohol zu der wässrigen Lösung zuerst gefällt wird. Der in Lösung bleibende, aufgeschlossene, nicht gelatinierende Anteil wird dann nach dem Absitzen des ersteren aus der abgegossenen Flüssigkeit durch einen weiteren Zusatz von Alkohol ausgefällt und erst durch Decantieren und schließlich auf dem Filter mit Alkohol ausgewaschen.

Nach dem Trocknen über Schwefelsäure bildet das nucleïnsaure Natrium ein lockeres, weißes, in Wasser leicht lösliches Pulver. Aus der Lösung wird es durch wenig Salzsäure als sehr saure Natriumverbindung gefällt. Wenn man die neutrale Lösung vorsichtig mit ganz verdünnter Salzsäure ansäuert, ohne daß ein Niederschlag entsteht, so fällt Alkohol aus dieser Lösung ein saures nucleïnsaures Natrium. Die Fällung erfolgt leichter, als die des neutralen Salzes. Diesen Umstand kann man bei der Darstellung des nucleïnsauren Natriums benutzen, um das letztere aus seinen verdünnteren Lösungen leichter mit Alkohol auszufällen.

8. Darstellnng von nucleïnsaurem Kupfer aus der Thymusdrüse.

Die Darstellung erfolgt im wesentlichen in derselben Weise wie aus dem Lachssperma, jedoch mit der Besonderheit, daß die Entfernung jeder Spur der in der Thymusdrüse enthaltenen Proteïnverbindung der Nucleïnsäure, des Nucleoalbumins der Autoren, von welcher weiter unten die Rede sein wird, eine besondere Aufmerksamkeit erfordert.

Die möglichst von Blut und Bindegewebe befreite und feingehackte Drüsenmasse wird mit dem mehrfachen Volum Wasser angerührt und in einem Glasballon stark geschüttelt, bis die Drüsensubstanz eine ziemlich gleichmäßig schleimige Beschaffenheit angenommen hat. Sodann wird die Masse mit Essigsäure neutra-

…säuert, doch so, daß sie auch beim Erhitzen etwas sauer reagiert. Man erhitzt zum Sieden, bis das Eiweiß coaguliert und die Flüssigkeit klar geworden ist, die man dann abfiltriert.

Wenn die letztere nicht zu sauer ist, so enthält sie einen Teil der erwähnten Eiweißverbindung der Nucleïnsäure sowie ein wenig eiweißfreie Nucleïnsäure. Die erstere kann durch Essigsäure ausgefällt werden, während die letztere in Lösung bleibt. Beim weiteren 2—3maligen Auskochen der Drüsensubstanz mit Wasser nimmt die Flüssigkeit eine stark opalisierende Beschaffenheit an und enthält weitere Mengen der Eiweißverbindung der Nucleïnsäure und zwar an Calcium gebunden. Von dieser Calciumverbindung wird das Opalisieren verursacht.

Die coagulierte und mit heißem Wasser ausgewaschene Drüsenmasse wird mit Kupferchloridlösung behandelt und der Überschuß der letzteren durch Auswaschen entfernt. Dann bringt man sie in eine reichliche Menge Kochsalzlösung von 20 Proz., erhitzt zum Sieden und unterhält dieses so lange bis die Flüssigkeit ganz klar geworden ist, was zuweilen erst nach weiterem Zusatz von Kochsalz in Substanz bis zur Sättigung der Lösung erreicht wird.

Ein Zusatz von neutralreagierender Kalium- oder Natriumacetatlösung erleichtert zwar ein wenig die Aufschließung und Auflösung der Nucleïnsäure, doch ist dann die Flüssigkeit schwerer klar zu erhalten. Die Lösung enthält nucleïnsaures Natrium, das in der gewöhnlichen Weise durch Kupferchlorid ausgefällt wird.

Ein bedeutender Anteil der in der Drüse enthaltenen, salzartig gebundenen Nucleïnsäure bleibt nach dieser Behandlung noch in der extrahierten Drüsenmasse an Kupfer gebunden zurück und läßt sich aus den festgeronnenen Eiweißmassen nur schwer direkt extrahieren. Um auch diesen Anteil zu gewinnen, ist es zweckmäßig, die Masse in ziemlich viel Wasser zu verteilen und durch Zusatz von Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaktion die Eiweißstoffe zu erweichen, indem man das Gemisch während einer halben Stunde öfters umschüttelt, bis es einen gleichmäßigen, dünnen, violettroten Brei bildet. Dann wird mit Essigsäure angesäuert, zum Sieden erhitzt und während des Siedens soviel Kochsalz in Substanz zugesetzt, bis die Flüssigkeit ganz klar erscheint. Aus dem Filtrat wird die Nucleïnsaure durch Kupferchlorid ausgefällt.

Bei dieser Behandlung mit Kali, die man nochmals wiederholen kann, scheint auch eine Abspaltung von Nucleïnsäure aus der Proteïnverbindung der letzteren stattzufinden. Auch geht

ein kleiner Teil der letzteren im unveränderten Zustande in die heiße Kochsalzlösung über und wird dann zusammen mit der Nucleïnsäure durch Kupferchlorid gefällt. Daher giebt das so gewonnene nucleïnsaure Kupfer eine merkliche Biuretreaction. Die Proteïnnucleïnsäure läßt sich nur in der Weise mit Sicherheit entfernen, daß man die Kupferverbindung mit Kalilösung und dann mit Alkohol behandelt, also das früher beschriebene Kali-Kupferverfahren anwendet. Doch darf man das Kali dabei nur möglichst kurze Zeit einwirken lassen, weil sonst leicht eine Gelbfärbung der Nucleïnsäure eintritt.

Die weitere Behandlung ist dann die gleiche, wie bei der Darstellung von nucleïnsaurem Kupfer aus dem Lachssperma. Die Nucleïnsäuren aus beidem Material sind noch Eigenschaften und Zusammensetzung identisch. Davon wird weiter unten noch die Rede sein.

9. Darstellung von nucleïnsaurem Natrium aus der Thymusdrüse.

Die in der vorstehend angegebenen Weise abgekochte, mit heißem Wasser ausgewaschene und von der Flüssigkeit abgepreßte Drüsenmasse wird mit einer mäßigen Menge halbgesättigter Kochsalzlösung zum Sieden erhitzt und letzteres so lange unterhalten, bis die anfänglich gallertartige Masse sich unter Abscheidung von Gerinseln verflüssigt hat. Hierauf wird in einem Heißwassertrichter filtriert und das Filtrat, welches gelatiniert, weiter in derselben Weise behandelt, wie die entsprechende Lösung aus den Spermaköpfen, also: mit Alkohol gefällt und umgefällt und durch Sieden in Kochsalzlösung in die nicht gelatinierende Form übergeführt. Schließlich muß durch fractionierte Fällungen der koncentrierteren Lösungen mit Alkohol nicht nur der Rest der gelatinierenden Form (vergl. oben S. 312), sondern auch noch etwas beigemengte Proteïnnucleinsäure entfernt werden, die bei der Darstellung des Kupfersalzes durch Kali und Alkohol in dem letzeren gelöst bleibt. (Vergl. oben S. 313 u. 314.) Das nucleïnsaure Natrium aus Thymus hat die gleiche Beschaffenheit, wie das aus dem Sperma dargestellte und beide sind identisch.

10. Über die Nucleïnsäure des Pankreas.

In derselben Weise wie aus der Thymusdrüse kann man die Nucleïnsäure aus dem Pankreas darstellen. Beim Abkochen der feinzerhackten, in einer reichlichen Menge Wasser verteilten und

unter Erwärmen mit Essigsäure neutralisierten Drüsenmasse findet sich in der abfiltrierten Flüssigkeit im Vergleich zur Thymusdrüse nur wenig Proteïnnucleïnsäure, dagegen Nucleïnsäure in reichlicherer Menge, als bei der gleichen Behandlung der Thymusdrüse, und zwar von vornherein in der aufgeschlossenen, nicht gelatinierenden Form, die sich in den Alkalien der Drüse löst. Sie wird aus diesen Lösungen in der gewöhnlichen Weise durch Kupferchlorid gefällt und gibt bei der Zersetzung durch Kochen mit Salzsäure sowohl Guanin als auch Adenin und ist sicher identisch mit der Nucleïnsäure aus Fischsperma und der Thymusdrüse.

Das Guanin konnte durch Darstellung des schwerlöslichen Sulfats und die Reaktion beim Eindampfen mit rauchender Salpetersäure und Eintrocknen des Rückstandes nach dem Befeuchten mit Kalilauge identisiert werden, während das Adenin an den Löslichkeitsverhältnissen und an der Kossel'schen Reaktion, d. h. der roten Färbung erkannt wurde, die es nach dem Behandeln mit Zink und Salzsäure durch Natron annahm.

Wenn man die ausgekochte Drüsenmasse nach dem Auswaschen mit heißem Wasser erst mit Kupferchlorid behandelt, dann mit Kochsalzlösung unter Zusatz von schwach sauer reagierendem Kaliumacetat kocht, so enthält die abfiltrierte Flüssigkeit nur eine unbedeutende Menge Nucleïnsäure. Auf Zusatz von Kupferchlorid zu der Flüssigkeit entstand zwar ein Niederschlag, aber dieser gab beim Behandeln mit Kali und Alkohol nur eine geringe Menge Nucleïnsäure, während die alkoholische Flüssigkeit durch die Biuretreaktion tief violettrot gefärbt wurde. Das Pankreas scheint daher die Nucleïnsäure nur in der fertig aufgeschlossenen, hydralischen Form zu enthalten, ob an Protamin oder an Alkalien gebunden, die Beantwortung dieser Frage muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

11. Untersuchung der Thyreoidea auf Nucleïnsäure.

Bei der Verarbeitung einiger hundert, längere Zeit unter Alkohol aufbewahrter Drüsen vom Schaf gelang es nach verschiedenen Verfahren nicht, für die Analyse ausreichende Mengen von Nucleïnsäure zu gewinnen. Aus 100 frischen Drüsen im Gewicht von 140 g konnte nur soviel von biuretartig reagierenden Stoffen freie Nucleïnsäure dargestellt werden, daß sie gerade ausreichte, um nach ihrer Zersetzung durch kochende Salzsäure in der Reactionsflüssigkeit, die Gegenwart von Purinbasen und Phosphorsäure sicher festzustellen.

Es war aber von Interesse, zu untersuchen, wie groß der Phosphorgehalt dieser Drüsen ist und wie viel Nucleïnsäure ihm im Maximum entsprechen könnte.

Es wurden 15 Stück frischer, von Blut, Fett und Bindegewebe möglichst befreiter, fein zerhackter Drüsen, im Gewicht von 21,280 g, zur Entfernung von Lecithin mit Alkohol und Äther sorgfältig ausgezogen, mit Alkohol ausgekocht, hierauf mit Wasser aufgeweicht und von neuem mit Alkohol und Äther ausgezogen und mit ersterem ausgekocht. Die ersten wässrig-alkoholischen Auszüge wurden zur Trockene eingedampft, mit Alkohol und Äther behandelt und der ungelöst gebliebene Rückstand mit der durch Alkohol und Äther erschöpften Drüsenmasse vereinigt.

Der Alkohol-Ätherauszug hinterließ nach dem Eindampfen 0,840 g Trockenrückstand, welcher 0,0061 g Phosphor enthielt. Dieser Menge entsprechen 0,15 g Lecithin. Das macht auf den, 5,6458 g betragenden, gesamten Trockenrückstand der Drüse berechnet 2,6 Proz.

Die mit Alkohol und Äther ausgezogene Drüsenmasse gab bei 105—110° 4,8058 g Trockensubstanz, in welcher nach vorherigem Zerkochen mit Barytwasser und darauffolgendem Eintrocknen mit Soda und Salpeter und Einäschern 0,0218 g Phosphor gefunden wurden. Es konnte daher die vom Lecithin befreite Trockensubstanz der Drüsen im Maximum 0,2238 g Nucleïnsäure von der Formel $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}2P_2O_5$ enthalten. Die frischen Drüsen könnten demnach in 100 g höchstens 1 g Nucleïnsäure enthalten.

Es ergab sich dann bei der weiteren Untersuchung, daß die Drüsen einen ansehnlichen Teil ihres Phosphors als Phosphat enthalten. Die frischen, feinzerhackten Drüsen wurden mit Wasser angerührt, mit Salzsäure neutralisiert und auf dem Wasserbade erhitzt, bis die Hauptmasse der Eiweißstoffe geronnen war. Dann wurde filtriert und das Filtrat, welches auf Zusatz von Ammoniak klar blieb, mit Magnesiamixtur versetzt. Über Nacht hatten sich am Boden und an der Wand des Glases Kryställchen von Ammonium-Magnesiumphosphat ausgeschieden. Die Drüsen enthalten also unzweifelhaft einen Teil ihres Phosphors als Phosphat.

Vielleicht findet sich in den Drüsen auch etwas Phosphoreiweiß. Sicher ist nach den vorstehend mitgeteilten Tatsachen, daß in ihnen Nucleïnsäure nur in sehr geringer Menge vorkommt. Es besteht in dieser Beziehung ein großer Unterschied zwischen der Thyreoidea und der Thymusdrüse, der auch in dem Phosphorgehalt der beiden Drüsen in ausgesprochener Weise zum Ausdruck kommt. Während die fett- und lecithinfreie Trocken-

substanz der Thyreoidea nach den oben mitgeteilten Zahlen nur 0,45 Proz. Phosphor enthält, ergab die Bestimmung in der Trockensubstanz der gleichfalls von Lecithin und Fett befreiten Thymusdrüse nicht weniger als 3,06 Proz. Phosphor. Wir haben es also einerseits mit einer jod- und andererseits mit einer nucleïnsäurehaltigen Drüse zu tun.

12. Über das Gelatinieren der Nucleïnsäure.

Das Gelatinieren von Nucleïnsäuresubstanzen beschreibt zuerst Kossel[1]) in einer von ihm in Gemeinschaft mit Neumann ausgeführten Untersuchung. Sie fanden in der Thymusdrüse zwei Säuren, die beide bei der Spaltung Adenin lieferten. Kossel hebt hervor, daß die eine schwerer löslich ist, als die andere und daß die Salze der ersteren ihrer Lösung die Eigenschaft verleihen, beim Erkalten zu gelatinieren. Die zweite Säure ist sowohl im „freien Zustande", wie auch in Form ihrer Salze leichter in Wasser löslich, beide werden durch Salzsäure aus ihrer wässrigen Lösung gefällt.

Neumann[2]) gibt dann weiter an, daß die nach dem bisherigen Verfahren dargestellte Nucleinsäure aus Thymus ein Gemenge von drei eiweißfreien Säuren sei. Er nennt die gelatinierende Säure a-Nucleïnsäure, die nicht gelatinierende b-Nucleïnsäure. Sonst seien beide ziemlich identisch. Er erklärt die Gelatinierbarkeit durch Polymerisation. Die dritte Säure, welche er als Nucleothyminsäure bezeichnet, entsteht durch Spaltung unter ganz bestimmten Bedingungen aus der a- und b-Säure und ist durch Salzsäure fällbar. In einer weiteren Abhandlung beschreibt Neumann[3]) die Darstellung dieser drei Säuren. Das Verfahren besteht darin, daß er 1 kg abgekochter Drüsensubstanz mit 2 Liter Wasser, dem er 100 ccm Natronlauge von 33 Proz. und 200 g Natriumacetat zugesetzt hatte, auf dem Wasserbade erhitzte. Halbstündiges anhaltendes Erhitzen gab die gelatinierende a-Säure, zweistündiges die b-Säure. Er teilt aber keine Analysen dieser Säuren mit. Später hat dann Kostytschew[4]) ebenfalls unter Kossels Leitung die Baryumverbindungen dieser Säuren dargestellt und analysiert.

---

1) Kossel, Beiträge zur Kenntnis der Nucleïnsäure. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiolog. Abt. 1894. 195.

2) A. Neumann, Zur Kenntnis der Nucleïnsubstanzen. Archiv. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. 1898. 374.

3) Neumann, Verfahren zur Darstellung der Nucleïnsäuren a und b und der Nucleothyminsäure. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abt. Suppl. 1899. 552.

4) Kostytschew, Über Thymusnucleïnsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 39. 544. 1903.



Schon bei meinen früheren Untersuchungen hatte ich die Beobachtung gemacht, daß in manchen Fällen die kupferhaltigen, schwach sauren Lösungen der Nucleïnsäure gelatinierten und daß sie bei der weiteren Behandlung diese Eigenschaft verloren. Dieser Umstand führte mich schon damals zu der Überzeugung, daß es sich nicht um verschiedene Nucleïnsäuren, sondern nur um verschiedene Zustände der gleichen Säure handeln könne. Ich bin damals nicht dazu gekommen, die Sache näher zu untersuchen und habe es unterlassen, das Gelatinieren früher zu erwähnen.

Trotz der Angabe, daß diese Säuren nur Adenin enthalten, also kein Guanin, unterliegt es doch keinem Zweifel, daß die a-Säure mit der anhydrischen, die b-Säure mit der hydratischen Form der Nucleïnsäure identisch ist.

13. Die elementare Zusammensetzung der Nucleïnsäure.

Schon die von mir vorgenommene Berechnung der elementaren Zusammensetzung der Nucleïnsäure aus den von Miescher hinterlassenen Analysenwerten hatte für den C, N und P mit Sicherheit das Atomverhältnis $C_{40} : N_{14} : P_4$ ergeben. Später von mir selbst ausgeführte Analysen verschiedener, aus Lachssperma dargestellter Präparate bestätigten dieses Verhältnis und führten für die am stärksten getrockneten, aber nicht übertrockneten Präparate zu der Formel $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$. Dazu kommen dann die Analysen von Herlant und von Alsberg und die weiter unten mitgeteilten Analysen von Präparaten, die nach dem im vorstehenden beschriebenen Verfahren dargestellt sind.

Die von anderer Seite mitgeteilten Nucleïnsäureformeln weichen meist sehr wesentlich von der von mir berechneten Formel ab. Von mancher Seite ist die letztere als unsicher bezeichnet worden, weil bei den einzelnen Präparaten sowohl der Wasser- als auch der Kupfergehalt verschieden waren, selbst in der Weise, daß einzelne Formeln Atombruchteile Kupfer und Molecülbruchteile Wasser enthielten. Steudel[1]) spricht sogar von einer verwickelten Berechnung und sucht dadurch die Formel zu diskreditieren. Aber solchen Beurteilungen liegt ein Verkennen der Sachlage zu Grunde. Der Kupfergehalt spielt bei der Aufstellung der Formel überhaupt keine Rolle, weil er ohne weiteres eliminiert und durch die äquivalente Menge H ersetzt werden kann. Der verschiedene Wassergehalt hat aber keinen Einfluß auf das oben erwähnte Atomverhältnis. Wenn das letztere in allen analysierten Präparaten,

1) Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 49. 409. 1906.

mögen sie sonst noch so verschieden sein, stets das gleiche, also $C_{40} : N_{14} : P_4$, ist, so muß auch das Mittel aus den Analysenwerten aller Präparate dieses Verhältnis ergeben. Das gefundene Minimum von H- und O-Atomen wird dann als konstant angesehen, während der wechselnde Rest dieser beiden Elemente als Wasser in Rechnung kommt.

Im folgenden sind die Mittel der Analysenwerte von 15 verschiedenen Präparaten auf 100 Teile kupferfreier Substanz umgerechnet, indem an Stelle des Kupfers die äquivalente Menge Wasserstoff gesetzt wurde.

No. der Präparate	C	H	N	P	
1.	37,76	4,56	15,59	9,68	No. 1—6 aus reifer Lachsmilch [1])
2.	37,43	4,42	[16,23]	9,64	
3.	37,24	4,46	15,44	9,57	
4.	36,95	4,74	15,54	—	
5.	36,75	4,74	15,68	9,20	
6.	36,83	4,54	15,53	9,80	
7.	36,39	4,59	15,40	9,67	No. 7 u. 8 nach dem neuen Verfahren aus reifer Lachsmilch
8.	35,26	4,60	14,43	9,20	
9.	36,54	4,84	15,79	8,96	No. 9 u. 10 aus unreifer Lachsmilch (Herlant [2]))
10.	33,38	5,26	13,70	8,59	
11.	36,95	4,76	15,33	9,27	aus dem Sperma von Lota vulgaris (Alsberg [3]))
12.	37,19	4,67	[16,13]	9,37	No. 12—14 aus Thymus (Herlant [2]))
13.	37,69	4,90	14,97	9,51	
14.	37,53	4,93	[16,48]	9,63	
15.	35,82	4,14	14,68	9,17	aus Thymus.
Mittel:	**36,65**	**4,67**	**15,17**	**9,37**	

Von diesen 15 Präparaten weichen nur drei dadurch von den anderen ab, daß sie einen etwas höheren N-Gehalt haben, während auch in diesen Präparaten die übrigen Zahlen mit denen der anderen Präparate übereinstimmen. Läßt man den N dieser 3 Präparate unberücksichtigt, so erhält man im Mittel für die sämtlichen Präparate die folgende Zusammensetzung:

$$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + 2H_2O$$

	ber.	gef.
C	36,66	36,65
H	4,62	4,67
N	15,01	15,17
P	9,47	9,37

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 63—69. 1899.

2) Herlaut, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 44. 149—151 u. 152 bis 155. 1900.

3) Alsberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 51. 240. 1904.

Die vorstehende Zusammenstellung ergibt für die Feststellung der Zusammensetzung amorpher Substanzen eine beachtenswerte Regel. Die Zahl der Analysen muß möglichst groß sein, damit sich die bei amorphen Stoffen unvermeidlichen Differenzen der Analysen der einzelnen Präparate ausgleichen. Wenn die Präparate außerdem, wie in dem vorliegenden Falle, teilweise aus verschiedenem Material und nach verschiedenen Verfahren dargestellt sind und dennoch zu dem gleichen Resultat führen, so ist das letztere um so zuverlässiger.

Was die 2 Molek. H_2O betrifft, so handelt es sich um einen Durchschnittsgehalt von allen 15 Präparaten. Einzelnen fehlt dieses Wasser ganz, andere wiederum enthalten 5 Mol. davon, wie die folgende Zusammenstellung zeigt.

Präparat Nr. 1 hat kein Wasser:

$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$

	ber.	gef.
C	37,70	37,76
H	4,44	4,56
N	15,43	15,59
P	9,73	9,68

Die Präparate Nr. 8, 9, 10 und 15 enthalten dagegen im Durchschnitt 5 Mol. H_2O.

$C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5 + 5H_2O$

	ber.	gef.
C	35,20	35,24
H	4,88	4,71
N	14,41	14,65
P	9,09	8,92

Es kann daher keinem Zweifel unterliegen, daß die Nucleïnsäure die Zusammensetzung $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$ hat. Zwar habe ich früher ein Präparat analysiert, welches die Formel $C_{40}H_{52}N_{14}, 2P_2O_5$ gab, also um nur 2 Molek. H_2O ärmer war. Aber dieses Präparat war im Vacuum neben Schwefelsäure erst 7 Tage bei 80° und dann 14 Tage lang bei 100° getrocknet worden und zeigte eine merkliche Bräunung, also beginnende Melaninbildung.

Die Schreibweise $C_{40}H_{56}N_{14}O_{16}, 2P_2O_5$ statt $C_{40}H_{56}N_{14}P_4O_{26}$ habe ich schon früher gewählt und hier beibehalten, um anzudeuten, daß der Phosphor in der Nucleïnsäure vollständig als Phosphorsäure, selbstverständig in esterartiger Bindung, enthalten ist [1]) und daß demnach wenigstens 10 Atome O im unveränderlichen Zustande zum Phosphor gehören und daß dadurch bei den Untersuchungen über Spaltungen

1) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 75—76. 1899.

und Umsetzungen der Nucleïnsäure die Übersicht der Vorgänge erleichtert wird.

In neuester Zeit sucht Steudel[1]) die Ansicht zu vertreten, daß in der von mir berechneten Nucleïnsäureformel nicht 14 sondern 15 Atome N enthalten seien. Er kommt zu dieser Ansicht auf Grund von quantitativen Bestimmungen der stickstoffhaltigen Spaltungsprodukte der Nucleïnsäure. Er ließ auf die letztere 2—3 Wochen lang starke Salpetersäure bei niederer Temperatur einwirken und bestimmte in den ausgeschiedenen Nitraten der Purinbasen das Guanin und Adenin. Er fand, daß im Guanin 28,95 Proz. im Adenin 38,42 Proz. N von dem in der angewandten Substanz enthaltenen Gesamtstickstoff abgeschieden wurden. Dieser Versuch ergab also die bekannte, unbestrittene Tatsache, daß in der gewöhnlichen Nucleïnsäure je 1 Mol. Guanin und Adenin enthalten ist. In einem früheren Versuch hatte er gefunden, daß bei der Zersetzung der Nucleïnsäure durch 14 Stunden lang anhaltendes Kochen mit 33prozentiger Schwefelsäure von dem in der Flüssigkeit enthaltenen Gesamtstickstoff 11,47 Proz. als Cytosin und 13,11 Proz. als Thymin sich vorfanden.[2]) Er stellt diese Zahlen mit den bei der Salpetersäurespaltung für das Guanin und Adenin gefundenen zusammen, und da durch diese vier Produkte der N des Nucleïnsäuremolecüls bis auf 8 Proz. gedeckt wird und alle vier zusammen 15 Atome N enthalten, so nimmt Steudel an, daß der Nucleïnsäure nicht 14, sondern 15 Atome N zukommen. Er sucht diese Ansicht noch dadurch zu stützen, daß er auf Analysen von Präparaten hinweist, die nach dem Verfahren von Neumann durch Kochen mit Natronlauge dargestellt waren und in welchen ein Paar Zahlenwerte besser zu der Formel mit 15 Atomen N als zu der mit 14 Atomen stimmen.

Diese Zusammenstellung der in so verschiedener Weise gewonnenen Zahlenwerte und die darauf gegründeten Schlußfolgerungen ließen sich nur dann rechtfertigen, wenn die in Rede stehenden vier Produkte durch eine glatte hydrolytische Spaltung entstanden wären. Das ist aber nicht der Fall, denn bei der Einwirkung koncentrierterer Säuren in der Siedhitze wird die Nucleïnsäure nicht hydrolytisch gespalten, sondern geradezu zertrümmert, wobei auch Reductionsvorgänge beteiligt sind. Bei dieser Zersetzung entsteht viel Melanin

1) Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 49. 406. 1906.

2) Steudel, Zur Kenntnis der Thymusnucleïnsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 42. 165. 1904; 43. 402. 1904.



(„Huminsubstanzen“). Da dieses Stickstoff enthält, so könnte man es auch mit in Rechnung bringen, zumal das Melanin gerade aus der von mir Nucleotin genannten Grundsubstanz der Nucleïnsäure hervorgeht. Kossel und Steudel[1]) unterwarfen Guanin derselben Einwirkung der Schwefelsäure bei 150°, welche sie bei der Zersetzung der Gewebe benutzten, und untersuchten dieses Reactionsprodukt vergeblich auf Cytosin und Uracil. Aber auch dieses Resultat spricht keineswegs dagegen, daß bei der Zerstörung des Nucleïnsäuremolecüls, bei welcher auch Reductionsvorgänge einwirken, aus dem Purinbasen Cytosin entstehen könnte.

In bestimmterer Weise hat zuerst Burian[2]) auf die Möglichkeit einer solchen Bildung hingewiesen. Er fand dann später[3]), daß bei mehrstündigem Kochen von Adenin- oder Guanin-Kohlehydratgemengen mit 30—40prozentiger Schwefelsäure unter weitgehender Zersetzung der Purinbasen tatsächlich Pyrimidinderivate entstehen, die mit dem Cytosin die größte Ahnlichkeit haben. Das aus dem Adenin entstehende Produkt ist vielleicht 6-Aminopyrimidin und das aus dem Guanin scheint 2-Amino-6-Oxypyrimidin d. h. das Isocytosin von Wheeler und Johnson zu sein. Bei der Zersetzung der Nucleinsäure scheint das Cytosin nur unter bestimmten Bedingungen zu entstehen, die sich aber noch nicht übersehen lassen. Denn, während Levene und Mandel[4]) beim Erhitzen von 85 g nucleïnsauren Kupfers mit 25prozentiger Schwefelsäure auf 160° 5,0 g Thymin und nur eine „unbedeutende Menge“ Cytosin fanden, erhielt Inouye[5]) beim Erhitzen seines aus Fischsperma dargestellten hamonucleïnsauren Natriums mit 20volumprozentiger Schwefelsäure auf dem Sandbade außer Guanin, Adenin, Hypoxanthin und Xanthin 2,39 g Cytosin und 2,02 g Thymin.

Bei weiteren Untersuchungen wird es vor allem darauf ankommen, die rein hydrolytischen Spaltungsprodukte der Nucleïnsäure darzustellen, was bisher nur in beschränktem Maße gelungen ist.

Ich habe mich immer wieder bemüht, die purinbasenfreie Grundsubstanz der Nucleïnsäure, das Nucleotin und die Nucleotinphosphorsäure, zu isolieren. Nur für das erstere ist das einmal bei den

1) Kossel u. Steudel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 38, 58. 1903.
2) Burian, Ergebnisse der Physiologie. 3. Jahrg. 1. Abt. S. 98. 1904.
3) Burian, Zeitschr. f. physiol. Chem. 51. 438. 1907.
4) Levene u. Mandel, Zeitschr. f. physiol. Chem. 50. 1. 1906.
5) Jnouye, Zeitschr. f. physiol. Chem. 48. 183. 1906.

Untersuchungen von Alsberg[1]) gelungen. Steudel hat offenbar diese Untersuchungen nicht richtig aufgefaßt, wenn er sagt: „Desgleichen werden die Betrachtungen und Formeln Schmiedebergs hinfällig, sowohl seine verwickelten Berechnungen der Nucleïnsäure selbst wie auch die Aufstellung und Analyse ganz hypothetischer Spaltungsprodukte: Heminucleïnsäure, Nucleotin, Nucleotinphosphorsäure, Substanzen, die sich ihrer ganzen Beschreibung nach deutlich als Gemenge charakterisieren. Steudel hat übersehen, daß die Heminucleïnsäure und das Nucleotin nicht hypothetisch, sondern wirklich analysiert sind. Was die Gemenge betrifft, so könnte es scheinen, als sei Steudel selbst darauf gekommen, daß es sich um solche handle, während er nur wiederholt, was ich in der betreffenden Abhandlung scharf hervorgehoben habe. Die Analysen ergaben, daß ich es damals mit einem Gemenge von Heminucleïnsäure, Nucleotinphosphorsäure und Nucleotin zu tun hatte. Später gelang dann die Isolierung und Analyse der ersteren, sowie die des Nucleotins. Zur Orientierung über alle diese Untersuchungen sei auch auf den Bericht von Burian[2]) verwiesen.

Eine eingehende Untersuchung der Heminucleïnsäure, wozu bereits die Vorbereitungen getroffen sind, wird voraussichtlich zur Beantwortung mancher Frage wesentlich beitragen. Sie entsteht unter der Einwirkung sehr verdünnter Säuren bei Bruttemperatur unter Abspaltung von Adenin und Guanin und gibt bei der Zersetzung mit koncentrierten Säuren verhältnismäßig wenig Purinbasen. Es fragt sich, ob diese dabei mehr oder weniger vollständig zersetzt werden.

14. Einige Regeln für die Darstellung von Nucleïnsäuresalzen.

Wenn man für die Darstellung von Nucleïnsäurepräparaten aus verschiedenem Material zu sicheren Resultaten gelangen will, so sind dabei vor allem die Eigenschaften der Nucleïnsäure, ihre Verhalten zu Reagentien und gegen verschiedene Eingriffe sowie die Art ihres Vorkommens und ihre Beziehungen zu den sie begleitenden Stoffen stets sorgfältig im Auge zu behalten. Es ist dann Nebensache, welches Verfahren man im einzelnen einschlägt, es muß nur in allen Fällen sicher zum Ziele führen.

Vor allem dürfen bei der Darstellung keinerlei stickstoffhaltige Substanzen zur Anwendung kommen, namentlich, wie bereits oben (S. 314) erwähnt, kein Ammoniak und keine Ammoniumsalze, weil die Nucleïnsäure basische Stoffe aller Art außerordentlich hartnäckig zurückhält. Die Salze der unver-

1) A. a. O., oben S. 328.

2) Burian, Ergebnisse der Physiol. 3. Jahrg. 1. Abt. S. 83—86. 1904.

änderten Nucleïnsäure lassen sich überhaupt nicht von ihren Basen befreien, so daß es nicht möglich ist, die Nucleïnsäuren im freien Zustande darzustellen. Will man aus den Spermaköpfen das Protamin entfernen, so muß eine andere Base, K, Na, Cu usw., an seine Stelle gesetzt werden.

Die Nucleïnsäure verhält sich in dieser Beziehung ähnlich wie die Eiweißstoffe. Was man aschefreies Eiweiß genannt hat, enthält an Stelle der unorganischen Basen, d. h. der „Asche", Salzsäure [1]), mit deren Hilfe die Basen entfernt wurden. Die Salzsäure ist hier die „Asche", nur eine bei der Verbrennung sich verflüchtigende Asche. Wenn man bei der Darstellung der Nucleïnsäure Ammoniak anwendet, so läßt sich dieses nur sehr schwer, vielleicht gar nicht mehr vollständig entfernen.

Zu beachten ist ferner, daß das Erhitzen der Nucleïnsäure in alkalischen und in stärker sauren Lösungen durchaus zu vermeiden ist, weil dabei leicht Melaninbildung eintritt, bei welcher H- und O-ärmere, also C-reichere Produkte entstehen. Nucleïnsäure, die eine dunklere, gelbe oder gar bräunliche Färbung angenommen hat, ist daher für Analysenpräparate unbrauchbar. Auch kann beim Erhitzen mit Alkalien und Säuren ein Teil der Purinbasen unter Bildung von Heminucleïnsäure abgespalten werden [2]). Wenn dieser Umstand nicht besonders berücksichtigt wird, so erhält man leicht entweder purinbasenärmere oder purinbasenreichere Verbindungen. Im ersteren Falle hat man es mit Beimengungen von Heminucleïnsäure, im letzteren mit einer Nucleïnsäure zu tun, die sich mit den freigewordenen Purinbasen verbunden hat.[3])

Bei der Darstellung der Nucleïnsäure aus der Thymusdrüse und aus anderen Drüsen, welche die bereits oben erwähnte Proteïnnucleïnsäure enthalten, macht die Entfernung der letzteren bedeutende Schwierigkeiten. Deshalb müssen die zur Analyse bestimmten Präparate mit der größten Sorgfalt nach dem weiter unten beschriebenen Verfahren auf die Biuretreaction geprüft werden, die auch von der Gegenwart kleiner Reste von Protaminverbindungen abhängen kann (vgl. oben S. 315).

Der Nichtbeachtung der vorstehend angedeuteten Umstände ist es zuzuschreiben, daß die ziemlich zahlreichen, von verschiedenen Experimentatoren ausgeführten Analysen von Nucleïn-

---

1) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 39. 51. 1897.
2) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 80. 1899 u. 51. 241. 1904.
3) Vergl. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 43. 72. 1899.

säurepräparaten aus Thymus, Pankreas, Milz, Milchdrüse, Darmschleimhaut und Fischsperma keine übereinstimmende Zahlenwerte ergeben haben. Wenn man die letzteren alle auf C_{40} berechnet, so ergeben sich Atomverhältnisse, in denen auf C_{40} die Atomzahlen für das N zwischen 12 und $17^1/_2$ schwanken.[1] Darunter finden sich aber auch Analysenwerte, welche im Durchschnitt dem Atomverhältnis $C_{40}:N_{16}:P_4$ entsprechen. Doch ist diese Übereinstimmung nur dem Zufall zuzuschreiben, da andere, nach dem gleichen Verfahren dargestellte Präparate diese Übereinstimmung nicht zeigen. Die Atomverhältnisse in den nach dem „Verfahren von Neumann" (vgl. oben S. 326) von Kostytschew und von Löbisch dargestellten Präparaten schwankte zwischen $C_{40}:N_{14}:P_3{}^8/_{10}$ und $C_{40}:N_{12}{}^8/_{10}:P_3{}^7/_{10}$. Als ich ein Präparat analysierte, welches aus verschiedenen zum Teil mit Alkalien in der Wärme behandelten Resten von Lachsmilch dargestellt war, ergaben sich nur 13 statt 14 Atome N. Ein Präparat von anhydronucleïnsaurem Kupfer, das durch einmalige Lösung in heißer Kochsalzlösung dargestellt und zur Entfernung der letzten Reste biuretartig reagierender Stoffe mit Kali und Alkohol behandelt war (vgl. oben S. 317), enthielt umgekehrt $16^1/_3$ statt 14 Atome N. Es war dem Präparat also eine purinbasenreichere Verbindung beigemengt. Eine solche läßt sich aus der in Acetaten löslichen Form der Nucleïnsäure durch Lösen und Umfällen entfernen. Bei dieser unlöslichen Form ließ sich das nicht erreichen, weil bei wiederholter Auflösung in siedender Kochsalzlösung eine Umwandlung in die lösliche Form stattgefunden hätte. Es muß also, wie bereits oben erwähnt, für die Darstellung dieser anhydrischen Säure eine größere Menge Material auf einmal in Arbeit genommen werden, um trotz solcher Verluste eine genügende Menge einheitlicher Substanz zu gewinnen.

15. Über die Ausführung der Biuretreaction.

Der Nachweis von Spuren biuretartig reagierender Stoffe in den Nucleïnsäurepräparaten ist nicht ganz leicht und einfach und geringere Beimengungen solcher Stoffe können leicht übersehen werden. Abgesehen davon, daß zum scharfen Nachweis ein normal farbenempfindliches Auge gehört, wird eine sehr schwache violette oder rote Färbung der Flüssigkeit vollständig verdeckt, wenn von

1) Vergl. insbesondere die Analysen von Levene, Zeitschr. f. physiol. Chem. 32. 541. 1901; 45. 370. 1905; 50. 1. 1906; ferner: Jnouye, ibid. 48. 181. 1906; Löbisch, Hofmeisters Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 8. 191. 1906; Burian, Ergebnisse der Physiol. 3. Jahrg. 1. Abt. 78. 1904; 5. Jahrg. 782. 1906.

dem Kupfer, das durch die Nucleïnsäure in Lösung gehalten wird, zu der Probe mehr zugesetzt wird, als gerade zur Erzeugung der violettroten Färbung erforderlich ist. Folgendes Verfahren führt sicher zum Ziele.

Man löst das zu prüfende Präparat in wenig Kalilauge, vermischt die Lösung mit einer großen Menge Kupferchlorid, säuert ein wenig mit Salzsäure an und fügt Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaction hinzu. Jetzt erwärmt man gelinde und filtriert die klare Flüssigkeit von dem Kupferoxydhydrat ab. Dann bringt man das noch alkalisch reagierende Kupferoxydhydrat in ein Gläschen und erhitzt es mit wenig Wasser zum Sieden. Wenn aus dem Hydrat schwarzes Kupferoxyd entstanden ist, filtriert man heiß und wäscht das letztere mit heißem Wasser etwas aus. Bei Abwesenheit von biuretartig reagierenden Stoffen sind beide Filtrate, vom Hydrat und Oxyd, völlig farblos, während sich die Gegenwart von biuretartig reagierenden Stoffen durch eine rötliche Färbung des ersten oder zweiten oder beider Filtrate bemerkbar macht. Wenn man die zu prüfende Substanz unmittelbar nach dem Zusatz von Kupfer und Kali zum Sieden erhitzt, so kann es geschehen, daß das Protamin, wenn es in genügender Menge vorhanden ist, zersetzt wird, wodurch die Flüssigkeit eine gelbliche Färbung annimmt.

Dieses Verfahren zum Nachweis kleiner Beimengungen biuretartig reagierender Stoffe beruht darauf, daß alles überschüssige Kupfer als Oxyd oder Oxydhydrat durch Filtration entfernt wird und daß nur soviel in Lösung bleibt, als der Menge der biuretartig reagierenden Substanz entspricht. Auch die Nucleïnsäure bleibt als sehr kupferreiche, unlösliche Verbindung in dem Niederschlage zurück. Das Erhitzen des abfiltrierten Kupferoxydhydrats in Gegenwart von ein wenig Alkali hat den Zweck, unlösliche biuretartig reagierende Stoffe in Lösung zu bringen.

Es kann vorkommen, daß die Filtrate nicht ganz klar sind, indem etwas feinverteiltes nucleïnsaures Kupfer durch das Filter geht. Man muß in diesem Falle noch mehr Kupfer zusetzen, etwas ansäuern, von neuem alkalisch machen und filtrieren. Glykose und andere unter diesen Verhältnissen Kupferoxyd reducierende Stoffe bilden kein Hindernis für die Ausführung dieser Reaction, weil sie, wenn ausreichend Kupfer angewendet wird, nach ihrer Oxydation durch das Kupferoxyd letzteres nicht mehr in Lösung zu halten vermögen. Auch bei Gegenwart nichtreducierender Kohlehydrate, wie Mannit, läßt sich die Reaction ganz gut ausführen, wenn man nur

soviel Kupfer verwendet, das solche Stoffe als kupferreiche Verbindungen gefällt werden.

16. Darstellung der Proteïnnucleïnsäure aus Thymus.

Es ist oben (S. 322) bei der Darstellung des nucleïnsauren Kupfers aus der Thymusdrüse erwähnt, daß ein Teil der mit einem Eiweißstoff verbundenen Nucleïnsäure beim Abkochen der Drüsenmasse in Lösung geht. Die Hauptmasse aber bleibt in jener zurück und kann leicht in folgender Weise isoliert werden.

Die von der Darstellung von nucleïnsaurem Natrium rückständige Drüsenmasse wird in Wasser verteilt, mit Kalilauge bis zur stark alkalischen Reaction versetzt und auf ein Filter gebracht. Das Abfiltrieren der alkalischen Flüssigkeit von der gequollenen Drüsensubstanz geht sehr langsam von statten, so daß das verstopfte Filter mehrmals erneuert werden muß. Anfangs geht das Filtrat etwas trübe oder opalisierend durch, dann aber ganz klar. Man versetzt dieses klare Filtrat mit Essigsäure, sammelt den entstandenen farblosen, flockigen Niederschlag auf einem Filter und wäscht ihn mit Wasser Alkohol und Äther und dann wieder mit Alkohol und Wasser aus.

Von Eiweißstoffen, die nicht an Nucleïnsäure gebunden sind, kann das in dieser Weise dargestellte Präparat höchstens unbedeutende Mengen enthalten, weil die durch das Sieden in der schwachsauren Kochsalzlösung fest geronnenen Eiweißstoffe der Drüse in der schwachen Kalilösung bei gewöhnlicher Temperatur unlöslich sind. Um für alle Fälle auch diese geringen Beimengungen zu entfernen, wurde die Proteïnnucleïnsäure in kalihaltigem Wasser gelöst, die Lösung mit Essigsäure stark angesäuert und auf dem Wasserbade erhitzt. Die Eiweißstoffe werden dabei gelöst, während die Proteïnucleïnsäure ungelöst bleibt. Sie ist selbst beim Kochen in verdünnter Essigsäure wenig löslich und das Gelöste scheidet sich beim Erkalten, zum Teil wenigstens wieder aus. Auch reine, an Eiweißstoffe nicht gebundene Nucleïnsäure kann sie nicht enthalten, weil diese aus den alkalischen Lösungen durch Essigsäure nicht fällbar ist.

Bei längerem Kochen der Proteïnnucleïnsäure mit Salzsäure erhält man als Spaltungsprodukte Purinbasen und Phosphorsäure und beim Verbrennen mit Soda und Salpeter Schwefelsäure, so daß die Verbindung in der Tat einen Eiweißkörper enthält. Doch kann dieser nicht Albumin oder albuminartig sein. Daher ist die Bezeichnung Nucleoalbumin nicht zutreffend, und da darin die Nucleïnsäure die Hauptsache ist, so erscheint die allgemeine Bezeichnung Proteïnnucleïnsäure am zutreffendsten.

Die Biuretreaction tritt auf Zusatz von alkalischer Kupferlösung zu einer Lösung der Proteïnnucleïnsäure in Alkalien, wenn diese nicht zu koncentriert angewendet werden, bei gewöhnlicher Temperatur nicht sofort ein, sondern entwickelt sich beim Stehen erst allmählich zur vollen Intensität, indem die Flüssigkeit anfangs violett und dann hellrot wird.

Beim Erhitzen der Proteïnnucleïnsäure mit Kalilauge wird der Eiweißcomponent aufgeschlossen, so daß jetzt sofort eine starke Biuretreaction eintritt. Bei weiterem Erhitzen der stark alkalischen Lösung auf dem Wasserbade wird der Proteïnstoff allmählich abgespalten. Dabei entsteht zunächst eine Verbindung, welche nur schwach die Biuretreaction gibt, aus der alkalischen Lösung durch Essigsäure nicht mehr gefällt wird und, wie oben (S. 323) angegeben, die Reindarstellung von Nucleïnsäurepräparaten wesentlich erschwert. Wenn man eine kupferhaltige Lösung der Proteïnnucleïnsäure in wenig koncentrierter Kalilauge mit viel Alkohol vermischt und auf dem Wasserbade bei der Siedetemperatur des Alkohols erhitzt, so spaltet sich der Eiweißkörper allmählich vollständig ab, und am Boden des Glases setzt sich ein fast biuretreactionsfreier Niederschlag ab, aus welchem durch Lösen in Wasser, Ansäuern mit Essigsäure, Sättigen mit Kochsalzlösung, Erwärmen und Fällen des Filtrats mit Kupferchlorid gewöhnliche, von biuretartig reagierenden Stoffen völlig freie Nucleïnsäure erhalten wird.

Auch beim Erhitzen der Proteïnnucleïnsäure mit koncentrierter Kochsalzlösung zum Sieden wird sie gespalten. Aus dem kochsalzhaltigem Filtrat kann die Nucleïnsäure mit Kupferchlorid ausgefällt werden, während der Rückstand nach dem Auflösen in Kali auf Zusatz von Essigsäure nur eine opalisierende Trübung, aber keinen Niederschlag gibt.

Man kann die Proteïnnucleïnsäure auch in die Kupferverbindung überführen, indem man ihre neutral reagierende Lösung in Alkalien mit Kupferchlorid versetzt und mit Alkohol fällt. Beim Erwärmen dieser Kupferverbindung oder auch der freien Säure mit Kupferchlorid geht eine Substanz in Lösung, welche eine starke Biuretreaction gibt und vielleicht Protamin ist.

Die Proteïnnucleïnsäure ist demnach eine ziemlich feste Verbindung von Nucleïnsäure mit einem Eiweißkörper und vielleicht auch mit Protamin. Der erstere läßt sich in der angegebenen Weise vollständig abspalten. Da aber die Abspaltung derartig erfolgt, daß zunächst proteïnärmere Verbindungen entstehen, so würde man bei der Analyse voraussichtlich keine constanten Zahlenwerte erhalten.

XXI.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg).

Studien über die hypnotische Wirkung in der Valeriansäuregruppe.

Von

A. v. d. Eeckhout
Prof. agrégé an der Tierarzneischule zu Brüssel.

Neuerdings ist der Monobromisovalerianylharnstoff von Herrn Dr. Saam dargestellt und unter dem Namen „Bromural“ als Schlafmittel in den Handel gebracht worden. Das neue Präparat wurde in der medizinischen Klinik zu Marburg von Krieger und v. d. Velden[1]) geprüft und ist als ein brauchbares Schlaf- und Beruhigungsmittel erkannt worden, das in Gaben von 0,3—0,6 meist schon nach 5—25 Minuten einschläfernd wirkt. Die Wirkung klingt meist innerhalb 3—5 Stunden wieder ab; doch kann sich an die Einschläferung durch das Mittel der natürliche Schlaf über diese Zeit hinaus anschließen oder er kann, wenn Wiedererwachen nach 3—5 Stunden erfolgt, durch eine zweite Dosis wieder herbeigeführt werden. Der Schlaf nach Bromural zeigte, so weit sich übersehen ließ, keinerlei Abweichungen gegenüber dem natürlichen. Nach- oder Nebenwirkungen kamen nicht zur Beobachtung, insbesondere auch keine Rauscherscheinungen.

Bevor diese ausgedehnten klinischen Versuche angestellt wurden, haben wir den Monobromisovalerianylharnstoff auf Wunsch seines Darstellers einer experimentellen Untersuchung unterzogen und die relative Unschädlichkeit des Präparates festgestellt. Es zeigte sich, daß man im Tierexperiment durch das Mittel tiefe Schlafwirkung ohne jede Schädigung des Kreislaufs und ohne gefährliche Herabsetzung der Atmung erzielen kann, daß wir es also mit einem wirksamen und relativ ungefährlichen Schlafmittel zu tun haben.

Diese Versuche über den Monobromisovalerianylharnstoff scheinen mir schon mit Rücksicht auf die praktische Anwendung des

1) Krieger u. v. d. Velden. Deutsche med. Wochenschrift 1907. Nr. 6.

Mittels einer Mitteilung wert zu sein. Weiterhin aber war es von Interesse die hypnotische Wirkung der Substanz mit der Wirkung anderer nahestehender Verbindungen der Valerianräuregruppe zu vergleichen. Wir haben die Untersuchung deshalb auf das Studium einer Reihe anderer Derivate der drei Valeriansäuren sowie der Buttersäuren ausgedehnt und werden die Resultate dieser vergleichend pharmakologischen Versuche an die Schilderung der Wirkungsweise des Monobromisovalerianylharnstoffs anschließen.

Monobromisovalerianylharnstoff $(CH_3)_2$-CH-CHBr-CO-NH $CONH_2$ ist ein weißes, krystallinisches Pulver von seidenartigem Aussehen und leicht bitterem Geschmack, schwer löslich in kaltem, leichter in warmem Wasser, Äther, Alkohol, Öl und alkalischen Flüssigkeiten; es riecht sehr leicht nach Valeriansäure, schmilzt bei 149^0 C und bleibt an der Luft unverändert.

Seine Löslichkeit in Wasser ist 3,79 gr im Liter bei 15^0 C.

Versuche an Temporarien.

Das Produkt wurde in Dosen von $^1/_2$ mg bis 1 cg in 1 proz. öliger Emulsion in die Lymphsäcke injiciert. Die Dosen $^1/_2$ mg und 1 mg sind ohne Wirkung. $2^1/_2$ mg rufen eine leichte Narkose hervor:

Das Tier bleibt ruhig, macht keine Spontanbewegungen mehr, dreht nicht mehr den Kopf, wenn man es einer langsamen Rotation unterzieht, und bewahrt schließlich nach 30 Minuten die Rückenlage. Die Atmung hat nicht ausgesetzt, und die Reflexe sind normal. Das Tier kehrt in seinen Normalzustand nach $1^1/_2$ Stunden zurück.

Alle diese Erscheinungen werden mit der Verstärkung der Dosis ausgesprochener. Bei Injektion von 5 und $7^1/_2$ mg bleibt der Frosch nach 10—12 Minuten in Rückenlage, und nach 20 Minuten setzt die Atmung aus; die Reflexe erlöschen, aber Muskeln, Nerven und Rückenmark bleiben reizbar, das Herz schlägt bedeutend langsamer, und am folgenden Tag ist sein Rhythmus normal, wenn es sich auch nur ganz schwach zusammenzieht. Nach Gaben von 0,01 gr erlöschen die Reflexe schon nach 15 Min., das Rückenmark reagiert nur sehr schwach auf den elektrischen Reiz und nach einer Stunde steht der Ventrikel still, während die Vorhöfe des Herzens weiter schlagen Nach dieser Dosis ist in einzelnen Fällen noch Erholung möglich. Eine curareartige Wirkung läßt sich nicht feststellen.

Bromisovalerianylharnstoff wirkt also beim Frosch wie ein reines Narkotikum und ruft keine Erregungserscheinungen hervor. Die Wirkung zeigt sich zuerst an dem Großhirn (Dosis von $2^1/_2$ mg), dann dehnt sie sich weiter auf das Rückenmark und die Medulla

oblongata aus, in der das Atmungszentrum zuerst betroffen wird (5—7½ mg); das Herz wird erst von größeren Dosen geschädigt.

Versuche an Kaninchen.

In 18 Versuchen wurde die Allgemeinwirkung, die Beeinflussung der Atmung, des Kreislaufs, der Darmbewegungen bei Anwendung verschiedener Gaben sowie die Wirkung länger fortgesetzter Darreichung untersucht. Die Substanz wurde in 5 proz. Gummi arabicum-Emulsion mit der Schlundsonde eingeführt.

Allgemeine Wirkung: Die angewandten Dosen schwankten zwischen 0,06 g und 1 g pro Kg. Alle wirksamen Dosen bringen in steigender Intensität die nämlichen Wirkungen hervor. Die drei folgenden Beispiele zeigen die Wirkungen, die mit schwachen, mittleren und giftigen Dosen erhalten wurden. Aber man kann mit allmählich gesteigerten Dosen alle Zwischenstadien erhalten.

Versuch 1. Kaninchen von 1470 gr — Atmungsfrequenz 100. 3h 30 0,15 gr pr. Kilo „Bromural“.

4h 10. Liegt ruhig ausgestreckt, mit dem Bauch auf dem Boden, richtet sich aber wieder auf, wenn man es auf die Seite legen will; 100 Atmungen.

4h 30. Leichte Katalepsie, bleibt ganz ruhig in einer Ecke, aber verändert seine Stellung, wenn man es reizt oder die Pfote kneift.

5h 00. Es wechselt von selbst seine Lage; der Gang ist normal; es läuft, springt aber nicht; 80 Atmungen. Am folgenden Tage ist es normal.

Versuch 2. Kaninchen von 1500 gr. Erhält 11h 30 0,20 gr pro Kilo. Atmung ca. 90.

11h 15. Harnentleerung. Das Tier bleibt platt auf dem Bauche liegen, den Kopf auf den Boden.

11h 20. Es ist fest eingeschlafen und behält alle Lagen, die man ihm giebt. Die Reflexbewegungen sind erhalten, Herzschlag kräftig, Atmung 75.

11h 45. Tiefe Narkose. Das Tier reagiert indessen, wenn man es kneift, der Patellarreflex ist normal, die Atmung 80. — Zweite Harnentleerung.

12h 15. Der Schlaf ist tief, die Reflexbewegungen sind normal; die Darmperistaltik sehr ausgesprochen, Atmung 52.

1h 00. Das Tier richtet sich von selbst auf, macht incoordinierte Bewegungen u. fällt, wenn es seine Stellung zu verändern sucht. Atm. 55.

3h 00. Das Kaninchen scheint normal, Atmungsfrequenz 80, sein Gang ist regelmäßig.

Versuch 3. Kaninchen von 1400 g erhält 3h 45 1 g pro Kilo, 90 bis 100 Atmung.

3h 50. Es ist eingeschlafen und bewahrt die Seitenlage. Der Patellarreflex ist leicht gesteigert, Atmung 48.

4h 00. Der Cornealreflex ist sehr schwach, Atmung 40.

4h 10. 24 Atmungen.

4h 25. Alle Reflexe sind schwach, Atmung 24.

5 h 25. Ebenso, Atmung 16.
6 h 00. 11 Atmungen in der Minute.
Am folgenden Tage erholt sich das Tier wieder und frißt.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, daß sich auch beim Kaninchen der Bromisovalerianylharnstoff wie ein reines Narkotikum verhält. Niemals ruft er Reizerscheinungen hervor, höchstens beobachteten wir nach Anwendung von starken Dosen, die öfters schon tötliche sind, eine leichte, vorübergehende Steigerung der Reflexbewegungen. Seine Wirkung erstreckt sich besonders auf das Großhirn; das Rückenmark bleibt ziemlich lange intakt. Dagegen scheint das Mittel relativ rasch auf das Atmungszentrum zu wirken, indem es eine Verlangsamung der Atmung hervorruft, proportional der Tiefe der hypnotischen Wirkung.

Die normale Dosis ist 0,20—0,30 gr pro Kilo; jedoch ist die individuelle Empfindlichkeit sehr verschieden. Bei dem 2. oben erwähnten Versuch wurde durch 0,20 gr eine tiefe Narkose hervorgerufen, während bei einem andern Tiere, das 0,30 gr erhielt, der Schlaf erst nach 30 Minuten eintrat. Bei diesem Tiere sank die Atmungsfrequenz von 90 auf 60 in der Minute.

Die Dosis von 1 gr pro Kilo ist manchmal tödlich: Die Tiere wachen wohl auf, verweigern aber die Nahrungsaufnahme, magern ab und sterben einige Tage darauf. Die Autopsie dieser Tiere zeigt keine sichtbaren Veränderungen.

Wirkung auf die Atmung.

Die Wirkung auf die Respiration erheischte ein besonderes Studium, bei welchem die Veränderung der Frequenz und Tiefe der Atmung nach normalen und giftigen Dosen untersucht wurde. Die Versuche wurden teils mit Hilfe einer „Münchener“ Gasuhr und Müller'schen Ventilen, teils mit dem Dreser'schen Apparat[1]) ausgeführt.

1. Versuch mit der Gasuhr.

Um 4 h 30 erhält ein Kaninchen von 2250 g 0,5 g pro Kilo.

Zeit	ccm Luft pro Min.	Zahl der Atemzüge in 1 Min.
Vor dem Versuch	667 ccm	59
	0,5 g Bromural pro kg	
4 h 05	425 ccm	41
5 h 00	410 ccm	40
5 h 15	410 ccm	40
5 h 30	435 ccm	39
6 h 00	435 ccm	39

1) Wegen der Beschreibung der Dreserschen Apparate vgl. dieses Archiv Bd. XXVI, S. 253 und Pflügers Archiv LXXII. 1898, S. 485.

Das Kaninchen wird um 5 Uhr aus seinem Käfig genommen. Es ist fest eingeschlafen und bleibt in Seitenlage. Die Reflexbewegungen sind normal.

2. Versuche mit dem Dreserschen Apparat:

a) Kaninchen von 1550 g. Es erhält 0,5 g pro kg um 3 h 45.

	Volum eines Atemzuges	Minutenvolum	Atemfrequenz
Normale Atmung	10,7 ccm	1210 ccm pro Min.	113 pro Min.
	0,5 pro kg	Bromural	
3 h 55	10,3 ccm	513,3 ccm	50
4 h 05	10,3 ccm	410,0 ccm	39
4 h 30	12,1 ccm	447,5 ccm	37

Das Tier blieb die ganze Zeit fest eingeschlafen und ertrug alle Manipulationen ohne aufzuwachen.

b) Kaninchen von 1710 g. Es erhält 0,35 g pro kg um 10 h 45

	Volum eines Atemzuges	Minutenvolum	Atemfrequenz
Normale Atmung	7,4 ccm	523 ccm pro Min.	70 pro Min.
	0,35 pro kg	Bromural	
11 h 05	8,9 ccm	380 ccm	43
11 h 25	6,8 ccm	280 ccm	44
3 h 00	11,2 ccm	370 ccm	33

11 h 5. Das Kaninchen ist fest eingeschlafen und bewahrt die Seitenlage.

11 h 30. Es zeigt alle Symtome einer guten Narkose.

3 h 00. Es bleibt aufrecht stehen, aber es scheint noch ein wenig narkotisch.

c) Kaninchen von 2070 g. Es erhält 0,20 g pro Kilo um 3 h 12.

	Volum eines Atemzuges	Minutenvolum	Atemfrequenz
Normale Atmung	8,2 ccm	686 ccm pro Min.	82 pro Min.
	0,2 pro kg	Bromural	
3 h 35	9,6 ccm	600 ccm	62
4 h 07	10,8 ccm	660 ccm	61
5 h 30	11,3 ccm	620 ccm	55

Um 3 h 35 bewahrt das Kaninchen die Seitenlage und zeigt eine gute Narkose.

Um 4 h 20 richtet es sich auf, bleibt aber ruhig. Bauch am Boden. Es wechselt seinen Platz, wenn man es reizt, der Gang ist aber uncoordiniert.

Diese Versuche beweisen, daß die therapeutischen Dosen von 0,2 pro Kg nur sehr wenig die Atmung beeinflussen; sie verursachen eine geringe Verlangsamung der Atmungsbewegungen, die aber durch die Zunahme der Atemtiefe kompensiert wird, und zwar derart, dass die in der Minute eingeatmete Luftmenge ungefähr dieselbe bleibt.

Anders ist es mit den höheren Dosen: diese rufen eine bedeutende Verlangsamung der Atmungsbewegungen hervor, ohne daß die Atemtiefe entsprechend zunimmt. Daraus resultiert eine starke Verminderung der pro Minute geatmeten Luftmenge. Aber noch nach hochgradiger Beeinträchtigung der Atmung (z. B. 11 Atemzüge pr. Min.) nach einer Dosis von 1,0 g pr. Kg ist völlige Erholung möglich.

Wirkung auf den Blutkreislauf.

a) Kaninchen von 1520 g. Erhält 10h 15 0,5 pro kg Bromural. Darnach Blutdruck-Versuch.

Um 10h 45 tiefe Narkose. Atmung 56. Blutdruck 100 mm.
10h 53. Vorübergehende Blutdrucksenkung auf Anblasen.
10h 54. Dasselbe auf Kneifen der Pfote.
10h 55. Auf Erstickung Blutdrucksteigerung.
11h 04. Auf Einblasen von Tabaksrauch in die Nase Vaguspulse und Blutdrucksteigerung.

b) Kaninchen von 1800 g erhält 0,5 g pro kg. Nach einer Viertelstunde ist es tief eingeschlafen. Blutdruck 100 mm Hg. Auf Kneifen der Pfote und auf Erstickung tritt Blutdrucksteigerung ein. Periphere Vagusreizung ergiebt typische Pulsverlangsamung, zentrale Vagusreizung erzeugt Blutdrucksteigerung.

Aus den Versuchen folgt, daß auch starke Dosen den Kreislauf intakt lassen und den Blutdruck und die Erregbarkeit des vasomotorischen Zentrums sowie der Vagi nicht verändern.

Versuche am Dünndarm.

Da bei den narkotisierten Kaninchen häufige Kotentleerungen und lebhafte peristaltische Bewegungen beobachtet wurden, die durch die schlaffen Bauchdecken sehr deutlich sichtbar waren, entstand die Frage, ob der Bromisovalerianylharnstoff etwa eine direkte Wirkung auf die Darmperistaltik ausübt. Es wurde daher eine isolieret Dünndarmschlinge in 200 ccm körperwarme Ringerlösung gebracht und ihre Bewegungen graphisch registriert. Zusatz von 3 cg Bromural war ohne deutlichen Einfluß. Eine zweite Dosis von 3 cg führte zu einer geringen Tonusabnahme. Erregungserscheinungen waren nicht nachzuweisen.

Versuche bei fortgesetzten Bromuralgaben.

Da bei allen vorhergehenden Versuchen dieses Produkt, in Normaldosen angewandt, sich völlig unschädlich gezeigt hat, erübrigte noch festzustellen, ob eine längere Anwendung nicht eine schädliche Wirkung auf den Organismus ausüben würde.

Die folgenden Versuche zeigen seine völlige Unschädlichkeit.

1. Ein Kaninchen von 1300 gr erhält am 3. Dez. 0,20 gr pr. Kg des Produktes, dann all Tage noch 0,10 g p. Kg. Am 18. Dezember wird es getötet. Es frißt während der ganzen Versuchszeit gut und sein Gewicht steigt um 100 gr.

Autopsie: Alle Organe haben ihr normales Aussehen. Das Herz die Leber, die Nieren zeigen keine Veränderungen.

2. Ein Kaninchen von 2100 gr erhält 14 Tage lang 0,20 gr pro Kg. Das Tier wird nicht getötet, und zeigt während weiterer zwei Monate, in denen es beobachtet wird, keine Störungen.

Versuche am Hunde.

In 5 Versuchen wurden Dosen von 0,20 bis 0,50 pro Kg. angewandt. Das Narkotikum wurde gut vertragen, und keines der Tiere zeigte Erbrechen.

1. Ein Hund von 8 kg. erhält 3h 45, 0,20 gr pr. Kg. Nach 10 Minuten schwankt der Hund und fällt hin wie ein Trunkener. Sehr ausgesprochene Muskelschwäche und Incoordination. Diese letztere verstärkt sich, wenn man dem Tier die Augen verbindet. Keine Erregung. Um 4h 20 legt sich der Hund mit dem Kopf auf den Boden. Er wacht auf, wenn man ihn ruft, und reagiert auf Liebkosungen. 5h 45 Erwachen. Der Gang ist sehr wenig schwankend.

2. Hund von 6300 gr Atmung 22. 10h 45 : 0,25 gr pr. Kg. Um 1 h 50 zeigt er schon Schwäche der Beine, besonders der Hinterbeine Das Gehen wird unmöglich; die Streckmuskeln sind hauptsächlich betroffen, das Tier fällt plötzlich. Um 11h 30 bleibt der Hund ruhig und zeigt keine Erregung. Um 12h 15 schläft er ein und um 12h 30 ist er in tiefer Narkose. Von diesem Augenblick an läßt er alles mit sich geschehen und bleibt in jeder Lage ohne aufzuwachen. Nur stark schmerzhafte Reize können ihn einige Augenblicke lang aufwecken, dann schläft er von neuem ein. Er hat 24 Atmungen in der Minute. Das Tier verbleibt bis 5 Uhr in der Narkose, alsdann wacht es auf, geht wieder, schwankt aber noch auf den Beinen. Am folgenden Tag ist es normal und frißt.

3. Hund von 12300 gr, Atmung 40. 3h 45 0,25 gr pro Kg. Die Wirkung zeigt sich schon um 3h 53. Das Tier schwankt und stößt gegen Hindernisse. Das Anfangsstadium ist weniger ruhig wie bei dem vorhergehenden Tiere. Der Hund sucht Ruhe, die er aber nicht zu



finden scheint, legt sich nieder und steht wieder auf und macht den Eindruck eines Trunkenen. Zweimal führen seine Hinterbeine Trabbewegungen aus, die jedoch von sehr kurzer Dauer sind. Gegen 5 h 30 legt er sich der Länge nach nieder, die Zunge aus dem Maule hängend, und schläft fest ein. Atmung 45.

4. Hund von 7500 gr, 30 Atmung, 110 Pulsschläge, erhält eine Dosis von 0,30 gr pr. Kg. Außer den Symptomen der Muskelschwäche zeigt dieses Tier eine ziemlich lebhafte Erregung, begleitet von Heulen, Jammern und zuckenden Bewegungen der Beine. Es schläft um 11 h 55 ein; Atmung 16. Um 12 h 13 wecke ich ihn; er heult und schläft dann um 12 h 30 wieder von neuem ein. Dieser Schlaf dauert bis gegen 5 Uhr; Atmung 14. Beim Erwachen (5 Uhr) treten wieder choreatische Bewegungen und Stöhnen wie am Anfang auf. Dieser Zustand dauert bis 8 Uhr abends.

Am folgenden Morgen verweigert er die Nahrung, frißt jedoch im Laufe des Tages.

5. Hund von 3400 gr, 32 Atmung und 128 Pulsschläge. 3 h 55 0,50 gr pr. Kg. Das Anfangsstadium ist ziemlich ruhig. Der Hund läuft noch manchmal umher, stößt gegen Hindeinisse, strauchelt und fällt. Er legt sich um 4 h 10 und schläft um 4 h 20 fest. Dabei ist er unempfindlich gegen Schmerz und reagiert weder auf Stiche noch Brennen. Der Patellarreflex ist normal, die Pupille verengt. Die Atmung fällt auf 24, dann auf 18, (4 h 40) und schließlich auf 8 in der Minute (5 h 45) dagegen steigt der Puls auf 160. Am folgenden Morgen ist der Hund aufgewacht; er schwankt und hat dann plötzlich eine Art epileptischen Anfalls, der etwa 2 Minuten dauert, und während dessen er reichlich Harn läßt; endlich gegen Mittag ist sein Gang wieder regelmäßig und der Hund hat das Aussehen eines gesunden Tieres. Die folgenden Tage verhält er sich ganz normal.

Aus diesen Versuchen sehen wir, dass das Bromural auch beim Hunde als Narkotikum wirkt. Die therapeutischen Dosen rufen guten Schlaf hervor und haben keine schädlichen Nebenwirkungen auf die Blutzirkulation oder auf die Atmung; die toxischen Dosen bedingen ein vorübergehendes Erregungsstadium von wechselnder Stärke (Rauschzustand) und eine bedeutende Verminderung der Atmungsfrequenz, die indessen ungefährlich ist, da der Hund N. 4, der nicht mehr als 8 Atmungen in der Minute hatte, sich wieder erholte und in der Folge keine krankhaften Störungen zeigte. Nervöse Nebenwirkungen treten ebenfalls nur nach toxischen Dosen auf. Schließlich wird das Mittel auch vom Magen gut vertragen.

Schlußfolgerungen: Die Versuche lehren, daß der Monobromisovalerianylharnstoff ein Narkotikum ist, welches bei Fröschen, Kaninchen und Hunden prompt wirkt und in schlafmachenden Dosen

keine schädlichen Nebenwirkungen besitzt. Es übt eine elektive Wirkung anf das Großhirn aus und läßt das Rückenmark und die Medulla oblongata intakt.

Es ist relativ unschädlich, da selbst sehr große toxische Dosen, welche schon stark auf die Atmung wirken, nur selten den Tod herbeiführen.

Es scheint keine kumulative Wirkung zu haben und reizt den Magen nicht.

Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, dass die erste Nebenwirkung des Bromurals das Atemzentrum betrifft. Während die therapeutischen Dosen die Atmung noch kaum beeinflussen, zeigen ein wenig höhere Dosen schon diese Wirkung, welche, wie wir gesehen haben, besonders durch eine Verminderung der eingeatmeten Luftmenge gekennzeichnet ist. Der Blutdruck bleibt dabei noch völlig normal. Dadurch unterscheidet sich dieses halogenhaltige Narkotikum der Fettreihe von allen übrigen (Choroform, Chloralhydrat etc.), bei welchen die Beeinflussung des vasomotorischen Zentrums als erste Nebenwirkung in den Vordergrund tritt.

Im Anschluss an das Studium des geschilderten Hypnotikums haben wir, wie schon erwähnt, eine Reihe anderer Derivate der Valeriansäuren auf ihre narkotischen Eigenschaften geprüft. Zunächst wurde, um die Bedeutung der Halogensubstitution kennen zu lernen, auch der nicht substituierte Isovalerianylharnstoff mit dem Brom-, Chlor- und Jodprodukte verglichen. Die Formeln sind die folgenden:

$$(CH_3)_2-CH-CH_2-CO\text{-}HNCONH_2$$
Isovalerianylharnstoff

$$(CH_3)_2-CH-CHCl-CO\text{-}HNCONH_2$$
Chlorprodukt

$$(CH_3)_2-CH-CHBr-CO\text{-}HNCONH_2$$
Bromprodukt

$$(CH_3)_2-CH-CHJ-CO\text{-}HNCONH_2$$
Jodprodukt

Weiter haben wir die analogen Bromsubstitutionsprodukte der zwei anderen isomeren Valeriansäuren, der n-Valeriansäure und Methyläthylessigsäure, mit dem Bromisovalerianylharnstoff verglichen, um dadurch den Einfluß der C-Verkettung auf die Eigenschaften der Verbindungen kennen zu lernen.



$$CH_3-CH_2-CH_2-CHBr-CO\text{-}HNCONH_2$$
α Bromvalerianylharnstoff

$$(CH_3)_2-CH-CHBr-CO\text{-}HNCONH_2$$
α Bromisovalerianylharnstoff

$$\begin{matrix} CH_3 \\ C_2H_5 \end{matrix} > CBr-CO\text{-}HNCONH_2$$
Methyläthylbromacetylharnstoff

Auch der nicht substituierte Isovalerianylharnstoff wurde mit dem n-Valerianylharnstoff verglichen.

$$(CH_3)_2-CH-CH_2-CO\text{-}HNCONH_2$$
Isovalerianylharnstoff

$$CH_3-CH_2-CH_2-CH_2-CO\text{-}HNCONH_2$$
Valerianylharnstoff

Neben den Produkten der Harnstoffsubstitution prüften wir weiter auch das analoge Amid der bromsubstituierten Isovaleriansäure.

$$(CH_3)_2-CH-CHBr-CO\text{-}NH_2$$
α Bromisovaleriansäureamid

Endlich haben wir im Anschluss an diese Valeriansäurederivate auch Versuche mit den homologen Harnstoffderiraten und Amiden der bromsubstituierten Buttersäure und Isobuttersäure angestellt.

$$CH_3-CH_2-CHBr-CO\text{-}HNCONH_2$$
α Brombutyrylharnstoff

$$(CH_3)_2-CBr-CO\text{-}HNCONH_2$$
α Bromisobutyrylharnstoff

$$CH_3-CH_2-CHBr-CO\text{-}NH_2$$
α Brombuttersäureamid

$$(CH_3)_2\ CBr-CO\text{-}NH_2$$
α Bromisobuttersäureamid

Um uns über die narkotischen Eigenschaften dieser Substanzen zu orientieren, haben wir nach dem Vorgange von Hans Meyer und Overton die wirksamen Grenzkonzentrationen der Lösungen festgestellt, welche zur Narkose kleiner Fische erforderlich waren, die man in den verschiedenen Verdünnungen der Normallösungen schwimmen ließ. Bekanntlich kommen an solchen kleinen Versuchstieren, welche in einem Medium von bestimmtem Giftgehalt schwimmen, die Schwellenwerte für den Eintritt der Narkose exakt zum Ausdruck, weil sich bei dieser Versuchsanordnung nach einiger Zeit ein kon-

stanter Gleichgewichtszustand zwischen dem Giftgehalt des Mediums und der Körpersubstanz der Versuchstiere herstellt. An höheren Versuchstieren läßt sich bekanntlich nur bei flüchtigen Stoffen ein solcher Gleichgewichtszustand unter bestimmten Kautelen erreichen.

Wir bezeichnen die Lösungen dann als narkotisch, wenn die Fische in Rückenlage verblieben und keine aktiven Bewegungen mehr machten; in diesem Stadium steht die Atmung noch nicht still und der Fisch erholt sich, in frisches Wasser gebracht, alsbald wieder. Als unwirksam bezeichnen wir solche Konzentrationen, die auch nach Ablauf einer Stunde keine Narkose hervorbrachten. Das Gewicht der benutzten Fische schwankte zwischen 4 und 5 gr. Für jede Lösung wurden frische Tiere genommen, und die Grenze der Wirksamkeit für die Substanzen in zweierlei Weise bestimmt, indem wir von starken Lösungen zu den schwächeren übergehend, immer mehr verdünnten und andererseits von sehr schwachen Lösungen allmählich bis zu den wirksameren Konzentrationen stiegen.

Die auf diese Weise ermittelte Wirkungsstärke der Substanzen ausgedrückt in der molekularen Konzentration, die zur Narkose notwendig ist, haben wir sodann mit dem Verhalten des Teilungskoeffizienten ihrer Verteilung zwischen Öl und Wasser verglichen. So ließ sich feststellen, inwieweit auch in dieser Gruppe indifferenter narkotischer Verbindungen das von Hans Meyer und Overton aufgestellte Gesetz des Parallelimus von Wirkungsstärke und relativer Fettlöslichkeit sich geltend macht. Die Feststellung der Teilungskoeffizienten verdanken wir Herrn Dr. Saam. Sie wurden durch einstündiges Ausschütteln der bei 15° C. gesättigten wässrigen Lösungen mit der gleichen Menge von gereinigtem Olivenöl auf der Schüttelmaschine, Trennung der Schichten durch Zentrifugieren und Bestimmung der in dem ausgeschüttelten Wasser verbleibenden Substanzmenge ermittelt. Die Bestimmung geschah durch Abdampfen bei 60° C und Trocknung bei niedriger Temperatur. Höheres Erhitzen war zu vermeiden, da die Mehrzahl der untersuchten Produkte flüchtig ist. Die Bestimmung des nach der Ausschüttung im Wasser verbliebenen Restes ergibt die in das Öl übergegangene Menge (C Öl). Auf gleiche Weise wurde auch die in der gesättigten Lösung vor dem Ausschütteln enthaltene Substanzmenge (C Wasser) bestimmt. Die Division der beiden Werte ergibt den Teilungskoeffizienten $T = \frac{\text{C Öl}}{\text{C Wasser}}$

Ich lasse zunächst in einer Tabelle I die ermittelten Teilungskoeffizienten folgen, in einer Reihe welche mit den für Oel günstigsten

Teilungscoifficienten beginnt. In der Tabelle II werden sodann die durch unsere Versuche festgestellten Wirkungsstärken — ausgedrückt durch die niedrigste zur Narkose ausreichende Molen-Konzentration im Liter — mit den Teilungskoeffizienten zusammengestellt.

Tabelle I.

	Substanz	$T\frac{\text{Öl}}{\text{Wasser}}$
1	Methyläthylbromacetylharnstoff	1,90
2	α Bromisovalerianylharnstoff	1,33
3	α Jodisovalerianylharnstoff	1,05
4	α Bromisobutyrylharnstoff	0,9263
5	α Chlorisovalerianylharnstoff	0,78
6	α Bromisobuttersäureamid.	0,71
7	Isovalerianylharnstoff	0,689
8	α Bromvalerianylharnsoff	0,6454
9	α Bromisovaleriansäureamid.	0,63
10	Valerianylharnstoff	0,487
11	α Brombutyrylharnstoff	0,3718
12	α Brombuttersäureamid.	0,24

Tabelle II.

Anordnung nach d. Teilungs. koeffizienten	Teilungs-koeffizient	Anordnung nach der Wirkungsstärke bei Fischen	Mole-kular-gewicht	Schwellen-wert
1	1,90	Methyläthylbromacetylharnstoff	223	0,00033
2	1,33	α Bromisovalerianylharnstoff	223	0,0005
3	1,05	α Jodisovalerianylharnstoff	270	0,00092
5	0,78	α Chlorisovalerianylharnstoff	178	0,001
8	0,6474	α Bromvalerianylharnstoff	223	0,001
10	6,487	Valerianylharnstoff	144	0,0011
4	0,9263	α Bromisobutyrylharnstoff	209	0,0025
11	0,3718	α Brombutyrylharnstoff	209	0,0028
9	0,63	α Bromisovaleriansäureamid.	180	0,005
7	0,689	Isovalerianylharnstoff	144	0,007
6	0,71	α Bromisobuttersäureamid.	166	0,025
12	0,24	α Brombuttersäureamid.	166	0,03

Übersieht man die ganze Reihe der untersuchten Verbindungen so erscheint die Ubereinstimmung zwischen der Stellung der Substanzen nach ihren Teilungskoeffizienten mit der ermittelten Wirkungsstärke auf den ersten Blick nur eine geringe zu sein, insbesondere fallen der Valerianylharnstoff und der Isovalerianylharnstoff aus der Reihe und auch die Buttersäureverbindungen ordnen sich nicht in regelmäßiger Weise in die ganze Reihe der untersuchten Verbindungen ein. Man erhält aber ein wesentlich anderes Bild, wenn man nicht alle Verbindungen, die von uns geprüft wurden, auf einmal in Betracht zieht, sondern nur die einander nahe stehenden und chemisch zusammengehörigen in einzelne Reihen anordnet. Dann

ergibt sich, daß die Abänderung der chemischen Konstitution jene physikalische Eigenschaft der Fettlöslichkeit, die wir nach der Theorie von Meyer und Overton als wesentlich für die Wirkungsstärke indifferenter narkotischer Verbindungen ansehen, meist im gleichen Sinne verändert, wie es ein Vergleich der Wirkungsstärke in diesen zusammengehörigen Reihen erwarten läßt.

Vergleicht man z. B. die Wirkungsstärke der halogensubstituierten Isovalerianylharnstoffderivate mit der der nichtsubstituierten Verbindung und untereinander, so ergibt sich, daß die Einführung von Halogenen, wie dies bekanntlich in der pharmakologischen Gruppe des Alkohols und Choroforms im allgemeinen gilt, die narkotische Wirkung nicht unbeträchtlich erhöht. Die Teilungskoeffizienten zeigen ein analoges Verhalten. Der Teilungskoeffizient wächst am meisten zu Gunsten des Öles bei der Substitution durch Brom, am wenigsten bei der durch Chlor. Ähnlich verhält sich auch die Wirkungsstärke.

Anordnung nach dem Teilungskoeffizienten	Substanz	Schwellenwert	Teilungskoeffizient
1	Bromisovalerianharnstoff	0,0005	1,33
2	Jodisovalerianylharnstoff	0,00092	1,05
3	Chlorisovalerianylharnstoff	0,001	0,78
4	Isovalerianylharnstoff	0,007	0,689

Die narkotische Wirkung der Jodverbindung sollte, da ihr Teilungskoeffizient in der Mitte zwischen der Chlor- und Bromsubstituierten Verbindung steht, eine stärkere sein, als wir es fanden; doch werden wir später in der leichten Abspaltbarkeit des Jods aus dieser Verbindung eine Ursache kennen lernen, die es verständlich macht, daß die Wirkungsstärke der Jodverbindung trotz des höheren Teilungskoeffizienten außerhalb des Organismus sich nicht über die Wirkung des Chlorproduktes erhebt.

Vergleicht man weiter das Verhalten der analogen bromsubstituierten Harnstoffderivate der drei Valeriansäuren untereinander, so stimmt die Reihe der Wirkungsstärken mit der allgemeinen Regel überein, daß Verbindungen mit einem tertiären C-Atom stärker wirksam sind als solche mit sekundären, und diese stärker wirken als Verbindungen mit einem primären Kohlenstoffatom. Wie die narkotische Kraft der Verbindungen verhalten sich in dieser Reihe die Teilungskoeffizienten, die sich von der Valeriansäure — zur Isovaleriansäure — und von da zur Methyläthylessigsäure-Verbindung zu

Anordnung nach dem Teilungskoeffizienten	Substanz	Schwellen-wert	Teilungs-koeffizient
1	Methyläthylbromacetylharnstoff	0,00033	1,90
2	Bromisovalerianylharnstoff	0,0005	1,33
3	Bromvalerianylharnstoff	0,001	0,645

Gunsten des Öles verschieben. Weniger deutlich ist dieser Parallelismus bei den Buttersäuren; die narkotische Kraft nimmt von der Buttersäure zur Isobuttersäure-Verbindung nur wenig zu, während der Teilungskoeffizient für die Isoverbindung weit günstiger scheint.

Anordnung nach dem Teilungskoeffizienten	Substanz	Schwellen-wert	Teilungs-koeffizient
1	Bromisobutyrilharnstoff	0,0025	0,9263
2	Brombutyrylharnstoff	0,0028	0,3718

Hingegen stimmt das Verhalten der Teilungskoeffizienten mit der Wirkungsstärke nicht überein, wenn wir den Valerianylharnstoff und Isovalerianylharnstoff mit einander vergleichen.

Anordnung nach dem Teilungskoeffizienten	Substanz	Schwellen-wert	Teilungs-koeffizient
2	Valerianylharnstoff	0,0011	0,487
1	Isovalerianylharnstoff	0,007	0,689

Der Valerianylharnstoff ist also wirksamer als die Isoverbindung im Gegensatz zu dem Verhalten der gebromten Verbindungen. Die Teilungskoeffizienten lassen das Gegenteil vermuten.

Vergleicht man weiter die Harnstoffverbindungen mit den analogen Amiden, so ist die stärkere Wirksamkeit der Harnstoffverbindungen in allen Fällen deutlich ausgesprochen. Auch die Teilungskoeffizienten der Harnstoffverbindungen sind durchweg höher. Vgl. S. 352.

Bei den analogen Verbindungen der Valeriansäuren und der Buttersäuren kam den Verbindungen der Valeriansäuren die stärkere Wirksamkeit zu. Auch die Wirkung der Natronsalze der Essigsäure, Proprionsäure, Buttersäure und Valeriansäure nimmt

Anordnung nach dem Teilungskoeffizienten	Substanz	Schwellen-wert	Teilungs-koeffizient
1	Bromisovalerianylharnstoff	0,0005	1,33
2	Bromvaleriansäureamid	0,005	0,63
1	Bromisobutyrylharnstoff	0,0025	0,93
2	Bromisobutyrylamid	0,025	0,71
1	Bromisobutyrylharnstoff	0,0028	0,37
2	Brombutyrylamid	0,03	0,24

mit steigendem Kohlenstoffgehalte zu (H. Mayer[1]). Das Gleiche hat Overton[2]) auch für die Amide der Fettsäuren festgestellt. In unseren Versuchen ergab der Vergleich für die substituierten Harnstoffderivate der Valeriansäuren und Buttersäuren ein gleiches Verhalten. In Übereinstimmung damit verschiebt sich auch der Teilungskoeffizient bei der längeren Kohlenstoffkette zu Gunsten des Öls.

Anordnung nach dem Teilungskoeffizienten	Substanz	Schwellen-wert	Teilungs-koeffizient
1	Bromisovalerianylharnstoff	0,0005	1,33
2	Bromisobutyrylharnstoff	0,0025	0,9263
1	Bromvalerianylharnstoff	0,001	0,6454
2	Brombutyrylharnstoff	0,0028	0,3716

Der Parallelismus zwischen relativer Fettlöslichkeit und Wirkungsstärke ist demnach bei den von uns untersuchten Substanzen abgesehen von wenigen Ausnahmen ein deutlicher, wenn man nur analoge Produkte mit einander vergleicht, z. B. die Harnstoffverbindungen der verschiedenen Valeriansäuren untereinander, die analogen Verbindungen der Valeriansäure- und Buttersäure-Reihe, die Isoverbindungen mit den normalen u. s. w. Doch müssen wir noch weiter bemerken, daß die Buttersäureverbindungen neben der narkotischen auch sonst giftige Wirkungen auszuüben scheinen, da alle Fische, die in Lösungen von Buttersäureverbindungen beobachtet wurden, ohne Narkose zu zeigen, dennoch einige Stunden später starben, während sie aus anderen viel stärker narkotischen Lösungen sich bald erholten, wenn man sie nur herausnahm, bevor die Atmung ganz aufhörte. Interessant ist auch, daß unter den untersuchten Amiden das Amid der Monobromisovaleriansäure für Fische

1) Heinr. Meyer. Dieses Archiv Bd. XXI. S. 119. 1886.
2) Overton. Studien über Narkose. Jena (Gust. Fischer) 1901. S. 120.

völlig unschädlich war, obwohl es, wie wir später sehen werden, für Kaninchen giftig wirkte.

Jodisovalerianylharnstoff und Chlorisovalerianylharnstoff.

Versuche an Fröschen.

Die Wirkung dieser beiden Produkte ist analog der des Bromiso valerianylharnstoffes. Wie dieser rufen sie eine Narkose hervor, ohne Aufregungserscheinungen zu veranlassen. Die Wirkung erstreckt sich zunächst auf das Gehirn, dann auf das Rückenmark und schließlich auf die Medulla oblongata. Die Atmung hört lange auf, bevor das Herz stille steht.

Die Versuche bei Fröschen geben recht verschiedene Resultate, und vornehmlich ist die Raschheit der Absorption des in öligen Emulsionen eingespritzten Produktes sehr schwankend. Das Chlorprodukt scheint eine zwar raschere, aber weniger andauernde Wirkung zu haben. Das Jodprodukt dagegen hat eine dauerndere Wirkung als das Bromprodukt (Bromisovalerianylharnstoff). Was die minimal wirksame Dosis anbetrifft, so sind sie für die drei Produkte die gleiche.

Jodisovalerianylharnstoff.

Versuche an Kaninchen.

1. Zwei Kaninchen von 1750 gr und von 1500 gr erhalten 0,5 gr bezw. 0,25 gr pro Kilo. Die Tiere werden nicht narkotisiert und zeigen keine abnormen Symptome. Im Harn läßt sich deutlich Jod nachweisen.

2. Kaninchen von 1500 gr, 80 Atmung, erhält um 3 h 15, 1,0 gr pr. Kilo von dem Jodprodukt. Nach einer halben Stunde scheint das Kaninchen ein wenig schläfrig; es bleibt ruhig und hängt den Kopf, jedoch springt es wie im normalen Zustande, wenn man es reizt und bleibt nicht in Seitenlage. Gegen 5 h 20 lässt es Harn, der eine beträchtliche Menge Jod enthält.

Um 6 Uhr scheint das Kaninchen normal und es wird wieder in seinen Käfig gesetzt. Am folgenden Morgen wird es tot gefunden. Die Autopsie ergibt Hyperämie der Leber; die Blase enthält ungefähr 2 ccm Harn, der die Jodreaktion deutlich gibt.

Die mikroskopische Untersuchung der gehärteten Leber zeigt Hämorrhagien, die der Nieren Blutungen ins Gewebe und Blutcylinder.

3. Bestimmung des Jodgehaltes im Harn. Ein Kaninchen erhält $^1/_2$ gr des Jodproduktes, der Harn der ersten 24 Stunden (133 ccm) enthält 0,1002 gr Jod, Bestimmung mit $NaNO_2$ und H_2SO_4, Ausschütteln mit CS_2, Tritation mit $Na_2S_2O_3$. Am zweiten Tage werden 0,1262 g Jod ausgeschieden, d. i. etwa die Hälfte der eingeführten 0,235 g Jod.

Jodisovalerianylharnstoff hat also keine narkotische Wirkung beim Warmblüter. Das erklärt sich durch die rasche Abspaltung

des Jods, da der Isovalerianylharnstoff, wie wir weiter sehen werden, fast keine narkotische Wirkung besitzt. Schon Dosen von 1 gr des Jodprodukts sind stark giftig und rufen den Tod unter Auftreten von multiplen Hämorrhagien hervor.

Das Produkt zeigt schon seine Zersetzbarkeit außerhalb des Organismus: 2 Min. langes Kochen der wässerigen Lösung genügt, um freies Jod darin nachweisbar zu machen.

Chlorprodukt.

1. 4 Kaninchen erhalten steigende Dosen; das erste Kaninchen ist auf 0,25 gr pr. Kg. ein wenig erregt, es läuft in dem Raum herum, und flüchtet, wenn man es anfassen will.

Das zweite zeigt auf 0,3 gr pr. Kg. eine gute Narkose, die nach einer Viertelstunde beginnt und etwa 3 Stunden dauert. Das Tier bleibt die ganze Zeit in Seitenlage, die Reflexe sind normal, die Atmung ein wenig vermindert; es reagiert lebhaft, wenn man es in die Pfote kneift, verfällt aber wieder in Schlaf.

Das dritte verfällt auf 0,4 gr pr. Kg. in tiefe Narkose, während der die Atmung sich bedeutend verlangsamt und die Beinmuskeln fribrilläre Zuckungen zeigen; die Reaktion gegen schmerzhafte Reize ist erhalten. Der Schlaf dauert ungefähr 5 Stunden.

Das vierte Kaninchen zeigt auf 0,5 gr pr. Kg. eine leichte anfängliche Erregung, seine Bewegungen sind inkoordiniert und es kann schwer seinen Platz verändern. Nach 20 Minuten bleibt es in Seitenlage, die Atemfrequenz ist um die Hälfte verringert, die Reflexbewegungen sind normal. Es reagiert auf schmerzhafte Reize. Die Narkose vertieft sich noch. Das Tier bewahrt alle Lagen, die man ihm gibt. Der Schlaf dauert ungefähr 4 Stunden.

Alle diese 4 Kaninchen erholen sich sehr gut und verhalten sich weiter wie normale Tiere.

2. Ein Hund von 12 Kg. erhält 3 gr des Produkts. Erst 1$^1/_2$ Stunden nach der Applikation zeigt er Inkoordination, jedoch keine Narkose. Dieser Zustand dauert etwa 4 Stunden. Im Gegensatz zu der Wirkung des Bromprodukts scheint das Chlorprodukt die motorische Sphäre des Großhirns mehr zu beeinträchtigen als die sensible. Störungen des Gleichgewichts stehen im Vordergrund des Vergiftungsbildes.

Methyläthylbromacetylharnstoff.

1. Fünf Kaninchen erhalten steigende Dosen des Produktes; das erste 0,10 gr, das zweite 0,15 gr, das dritte 0,20 gr, das vierte 0,25 gr, das fünfte 0,50 gr pro Kilo.

Die beiden ersten Tiere verhalten sich ruhig, mit dem Bauch auf dem Boden, sie richten sich auf wenn man sie auf die Seite legt, und flüchten, wenn man sie reizt.

Das dritte bleibt auch nicht in Seitenlage; es sitzt ruhig, die Hinterbeine zur Seite gestreckt; die Reflexbewegungen sind normal und die Atmung ist ein wenig verlangsamt.

Das vierte behält 20 Minuten lang die Seitenlage, dann richtet es sich auf und bleibt ruhig. Die Reflexbewegungen sind normal und die Atmung ziemlich stark verlangsamt. Diese 4 Tiere scheinen deutlich kataleptisch.

Das 5. Tier schläft nach Verlauf von 3 Minuten; es bewahrt alle Lagen, die man ihm gibt. Die Atmung ist stark verlangsamt, nur 14 Atmungen in der Minute, diese sind unregelmäßig und durch Pausen von ungleicher Zeitdauer unterbrochen; die Corneal- und Patellarreflexe sind verschwunden. Nach einer Stunde wird die Atmung ein wenig besser (38) und die Reflexbewegungen kommen wieder.

Das Kaninchen stirbt in der Nacht; die Autopsie der verschiedenen Organe zeigt keine makroskopischen Veränderungen.

2. Hund von 9 Kg. Er erhält 0,25 gr pro Kg. Es entsteht keine sehr deutliche Narkose. Der Hund bleibt ruhig, ist gleichgültig gegen alles, was um ihn herum vorgeht; er bleibt unweglich auf seinem Platze liegen. Indessen steht er auf, wenn man ihn ruft oder berührt, und verändert seinen Platz, wenn man ihn reizt; sein Gang ist leicht schwankend. Auch macht das Tier einen leicht kataleptischen Eindruck.

Dieses Produkt zeichnet sich also durch eine schwächere Wirkung und eine größere Giftigkeit aus als der Bromisovalerianylharnstoff, da Dosen von 0,50 gr schon den Tod bei Kaninchen herbeiführen und die schwächeren Dosen keinen wirklichen Schlaf, sondern nur einen kataleptischen Zutsand hervorrufen.

Bromvalerianylharnstoff.

Versuche an Kaninchen. Nach Anwendung einer Dosis von 0,5 gr pro Kilo scheint das Tier höchstens ein wenig ermüdet.

Auch die Dosis von 1 gr pro Kilo bewirkt noch keine Narkose. Das Tier bleibt zuerst ruhig, mit dem Bauch auf dem Boden, dann läuft es im Raum herum. Sein Gang ist regelmäßig. Praktisch kann also dieses Produkt als unwirksam betrachtet werden.

Isovalerianylharnstoff.

Versuche an Kaninchen. Eine Dosis von 0,50 gr p. Kg. ruft ein wenig Schläfrigkeit aber keine richtige Narkose hervor, das Tier bleibt mit dem Bauch auf dem Boden, richtet sich aber auf, wenn man es auf die Seite legen will.

Auch die Dosis von 1 gr pr. Kg. bewirkt noch keinen Schlaf, ruft aber eine leichte Muskelschwäche mit Inkoordination hervor.

Valerianylharnstoff.

Die Dosis von 0,5 gr pro Kilo ist bei Kaninchen unwirksam. Die Dosis von 1 gr pro Kilo bewirkt keine Narkose, sondern scheint vielmehr das Tier nur zu belästigen; die Atmung ist beschleunigt, der Gang normal. Das Tier erholt sich allmählich.

Bromisovaleriansäureamid.

1. Ein Kaninchen von 1430 gr erhält 0,5 gr pro Kilo. Das Tier zeigt keinen wirklichen Schlaf. Es reagiert auf alle Reize und hat seinen normalen Gang.

Am folgenden Morgen scheint es gesund, aber allmählich verweigert es die Nahrungsaufnahme und stirbt nach 5 Tagen. Die Autopsie ergibt keine makroskopischen Veränderungen.

2. Ein Kaninchen von 1500 gr erhält 1 gr pro Kilo. Resultat: Narkose mit sehr starker Verminderung der Atemzüge, mit Erhaltung der Reflexbewegungen und der Empfindlichkeit gegen schmerzhafte Reize Dieser Zustand dauert etwa 5 Stunden, dann erholt sich das Tier. Am folgenden Morgen scheint es normal, stirbt aber 3 Tage später. Bei der Autopsie findet sich leichte Lungenentzündung.

3. Ein Kaninchen von 1370 gr erhält 1 gr pro Kg. Es schläft nach 10 Minuten ein und legt sich von selbst auf die Seite; seine Augen sind geschlossen. Die Corneal- und Patellarreflexe sind normal. Es hat 50 Atmungen und reagiert auf Schmerzreiz, seine Muskeln sind erschlafft.

Nach 2 Stunden wacht es auf, aber seine Bewegungen sind incoordiniert, und es kann nicht laufen; seine Muskeln zeigen fibrilläre Zuckungen. Nach 5 Stunden wacht es vollständig auf und springt im Saal herum. Es stirbt am folgenden Tage. Die Autopsie stellt keine Veränderungen fest.

Dieses Produkt besitzt in größeren Dosen also eine deutliche narkotische Wirkung; aber daneben ruft es intensive Giftwirkungen hervor, sodaß das Tier der Vergiftung erliegt, und zwar bei Anwendung von Dosen die zu schwach waren, um den Schlaf herbeizuführen.

Brombutyrylharnstoff.

Ein Kaninchen von 1740 gr erhält 0,5 gr pro Kg. Am Anfang ist das Tier lebhaft, aber nach einer Stunde scheint es krank, dann bekommt es starken Durchfall und stirbt in der Nacht. Die Autopsie ergibt sehr intensive Magenentzündung, Hyperämie in Leber, Lungen und Dünndarm.

Auch dieses Produkt ist also stark giftig.

Bromisobutyrylharnstoff.

1. Kaninchen von 1950 gr, eingebene Dosis 0,5 gr pro Kg. Das Tier zeigt leichte Erregung, läuft und springt in dem Raum herum, es hat keine Narkose.

2. Kaninchen von 1590 gr eingegebene Dosis 1 gr pro Kg. Keine Wirkung. Wir können also das Produkt als unwirksam und unschädlich betrachten.

Brombuttersäureamid.

Kaninchen von 1580 gr, eingegebene Dosis 1 gr pro Kg. Das Tier schläft nicht, bekommt aber einen starken Anfall klonischer Krämpfe und schließlich tritt Diarrhöe ein. Nach 8 Stunden stirbt das Tier. Autopsie: sehr intensive hämorrhagische Gastritis.

Dieses Produkt ist also ein starkes Gift.



Bromisobuttersäureamid.

Dosen von 0,5 gr und 1 gr pro Kg. rufen bei Kaninchen keinen Schlaf hervor.

Wenn wir die untersuchten Substanzen nach den Wirkungen klassifizieren, die wir bei Kaninchen und bei Hunden erhalten haben, so können wir folgende Einteilung vornehmen:

Narkotisch:	Bromisovalerianylharnstoff.
	Chlorisovalerianylharnstoff.
	Methyläthylbromacetylharnstoff.
Narkotisch und giftig:	Bromisovaleriansäureamid.
Giftig:	Jodisovalerianylharnstoff.
	Brombutyrylharnstoff.
	Brombuttersäureamid.
Schwach wirksam oder unwirksam:	Bromvalerianylharnstoff.
	Isovalerianylharnstoff.
	Valerianylharnstoff.
	Bromisobutyrylharnstoff.
	Bromisobuttersäureamid.

Wenn man diese Tabelle mit den Fischversuchen vergleicht, so ist ersichtlich, daß sich die Präparate am Warmblüter anders verhalten, wie es die Versuche mit den Fischen anzuzeigen schienen. Diese so verschiedene Wirkungsstärke kann mehrere Gründe haben. Zuerst haben wir in Betracht zu ziehen, daß sich diese Versuche auf Warmblüter beziehen, während unsere Versuche an Fischen bei 15° C. angestellt sind und auch die Teilungskoeffizienten für diese Temperatur berechnet wurden. Da die relative Löslichkeit einiger Narkotika in Fetten mit der Temperatur wechseln kann, ist es möglich, daß einige dieser Produkte bei 38° C. einen verminderten Teilungskoeffizienten und demgemäß eine geringere narkotische Wirkung haben.

Andererseits ist es durchaus möglich, daß einzelne von diesen Körpern, welche bei unseren Versuchen vom Magen aus appliziert wurden, Umwandlungen im Stoffwechsel der Tiere erfahren, ehe sie ihre narkotische Wirkung auf das Zentralnervensystem ausüben können.

Nur die 3 ersten Produkte behalten ihre volle narkotische Wirkung auch bei Warmblütern, während die anderen sie verlieren oder Giftwirkungen hervortreten lassen. Unsere Versuche geben keinen Aufschluß darüber, ob die Unwirksamkeit oder Toxicität dem unveränderten Produkt als solchem zukommt oder auf einer Umwandlung in unwirksame oder toxische Substanzen beruht.

XXII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg.

199. Über das Pfeilgift der Kalahari.

Von

Privatdozent Dr. Wolfgang Heubner.

(Mit 1 Abbildung.)

I.

Im Mai dieses Jahres überbrachte mir Herr Oberarzt Dr. Zöllner einige vergiftete Pfeile, die er während seines Aufenthalts in Deutsch-Südwest-Afrika gelegentlich des Hereroaufstandes 1904—6 von einem weißen Händler in Gobabis erworben hatte. Nach Angabe dieses Händlers stammten die Pfeile von Buschmännern der Wüste Kalahari (Haiumga)? aus der Gegend zwischen Gobabis und Rietfontein (Kunobis), nahe der englischen Grenze auf deutschem Gebiet. Dr. Zöllner zeigte die Pfeile in seinem Lazarett gefangenen Hereros, Buschmännern, Berg-Damaras und Hottentotten; alle diese kannten die Pfeile und wußten, daß ein gefährliches Gift an ihnen hafte. Nach ihren Schilderungen wird mit solchen Pfeilen auf weite Entfernung nach Wild geschossen; das getroffene Tier stirbt erst nach einigen Stunden und wird am folgenden Tag durch Nachgehen der Spur aufgesucht[1]); vor der Zubereitung wird die Pfeilspitze mitsamt der Umgebung der Wunde herausgeschnitten.

Die Trag- und Durchschlagskraft der Pfeile fand Dr. Zöllner trotz ihrer geringen Länge und Schwere sehr bedeutend: nach leichtem Abschnellen von einem einheimischen Bogen ohne jede Kraftanstrengung durchschlug ein Pfeil auf etwa 10 Meter Distanz eine

1) Vergl. Schinz, Deutsch-Südwest-Afrika. Forschungsreisen 1884—87 S. 389.



Türfüllung. — Im Kriege gegen die deutschen Truppen kamen solche vergifteten Pfeile nicht zur Anwendung, da überall schon Schußwaffen in den Händen der Eingeborenen waren; aus demselben Grunde sind solche Pfeile bereits zu einer Seltenheit geworden und nicht in beliebigen Mengen zu beschaffen.

Ein Herero gab an, die Pfeile würden durch Beschmieren mit faulender Gehirnmasse vergiftet: vermutlich eine Lüge zur absichtlichen Irreführung.

Nach dem übereinstimmenden Bericht mehrerer Reisenden [1]) verwenden die Buschmänner der nördlichen Kalahari zum Vergiften ihrer Pfeile den Saft einer Käferpuppe, die sie Nga oder Ngwa nennen; die Spezies des Käfers wird als Diamphidia simplex Péringuey [2]) oder Diamphidia locusta Fairmaire [3]) bezeichnet. Über das Gift seiner Larven und Puppen hat Lewin [4]) einige Versuche angestellt, die jedoch keine schärfere Charakterisierung ermöglichten; eine genaue Kenntnis von der Wirkungsweise des Giftes ergaben die Untersuchungen von Boehm [5]) und Starcke. [6]) Sie stellten fest, daß der in Wasser gelöste Giftstoff durch Ammonsulfat aussalzbar ist, nicht dialysiert und durch Erhitzen auf Siedetemperatur zerstört wird; daß er im Reagensglas und im Säugetierorganismus die Blutkörperchen auflöst, daß er heftig entzündungserregend und außerdem allgemein lähmend wirkt, jedoch nicht bei Applikation per os.

Die Ergebnisse, die mir das Studium des Pfeilgifts lieferte, bestätigten seine Identität mit diesem von Boehm und Starcke beschriebenen Larvengift.

II.

Das Material, das mir Herr Dr. Zöllner liebenswürdiger Weise zur Untersuchung übergab, bestand aus 4 Eisenpfeilspitzen, 4 ganzen Pfeilen mit ebensolchen Spitzen und 4 Pfeilen mit Knochenspitzen. Die Eisenspitzen, die nicht von den Buschmännern selbst hergestellt, sondern von höher kultivierten Völkerschaften auf dem Handels-

---

1) Siehe Lewin, Die Pfeilgifte, Berlin 1894. S. 62—63. — Schinz, Boehm und Fairmaire, Das Pfeilgift der Kalahari-San. Biolog. Centralblatt 14, 1894. S. 337—38.

2) Lewin, loco cit. S. 64.

3) Biolog. Centralblatt, loco cit. S. 339.

4) Über das Gift der Larven von Diamphidia locusta. — Dieses Arch. 38, 1897, S. 424.

5) Ibidem S. 428.

wege erworben werden, stellten Eisenstäbe von 2 mm Dicke und 100—160 mm Länge mit 4 stumpfen Kanten dar, die am vorderen Ende in eine trapezförmige Verbreiterung ausliefen (siehe Fig. d). Die nach vorn gekehrte flache Schneide des Pfeils war 4—7 mm breit und verlief nach hinten jederseits in einen Widerhaken, dessen Spitze von der Ecke der vorderen Schneide 8—12 mm, von der Mitte des dünnen Schafts 4—6 mm entfernt war. Der Schaft war mit 1—2 mm breiten Baststreifen spiralförmig umwickelt, auf diesem haftete das Gift. Das hintere Ende des Eisenstabes steckte in einer 20—30 mm langen Rohrhülse, die mit Bast fest umwickelt war; in ihrer hinteren Öffnung trug die Hülse ein rundes spindelförmiges, hinten stumpf zugespitztes Knochenstück von 6—8 mm Durchmesser in der Mitte und 80—110 mm Länge. Mit dieser stumpfen Knochenspindel saß die Pfeilspitze ohne festere Verbindung in einem Stück Schilfrohr von 5—8 mm Durchmesser und 420—580 mm Länge, das zur Verstärkung vorn und hinten mit Bast umwickelt war und den eigentlichen Pfeilschaft bildete. (Fig. c).

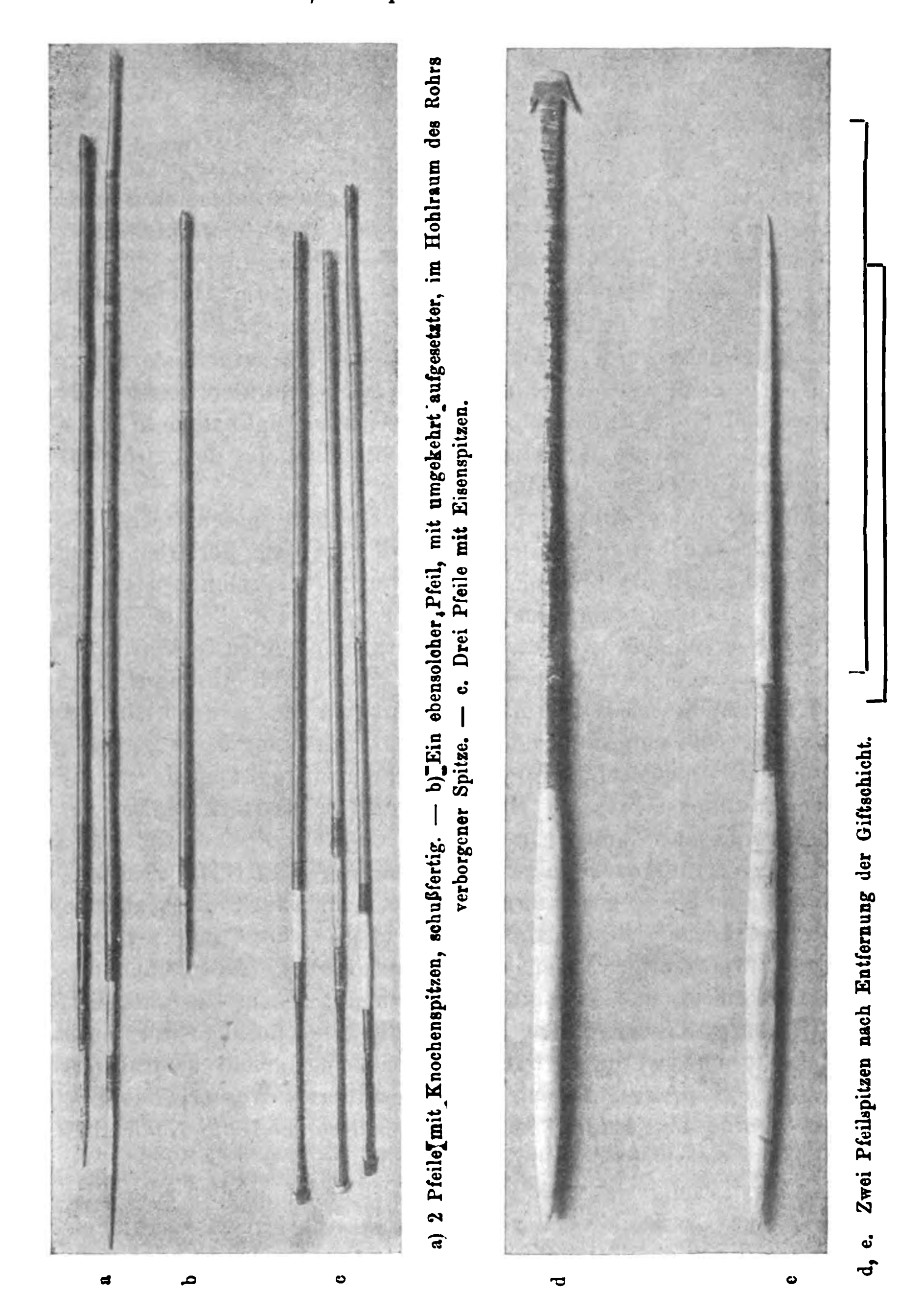
Die Pfeile mit den Knochenspitzen waren genau in derselben Weise zusammengesetzt, nur daß die Stelle der Eisenspitze ein pfriemenförmiges, vorn scharf zugespitztes Knochenstück vertrat, das in der Länge 100—140 mm, im Durchmesser am hinteren Ende 3 bis 4 mm maß (Fig. a, e). Es war ebenfalls von der Rohrhülse an fast in seiner ganzen Länge mit einer etwa 0,5 mm dicken Giftschicht bestrichen, nur die äußerste Spitze auf 7—10 mm Länge lag bloß; das Gift haftete direkt auf dem Knochen, ohne Bastwicklung. Eine solche Knochenspitze war so eingerichtet, daß sie auch umgekehrt in den Pfeilschaft eingesetzt werden konnte und so die lange vergiftete Spitze im Hohlraum des Rohres geschützt und unschädlich geborgen lag (Fig. b).

III.

Der Überzug der Pfeilspitzen bestand aus einer bröckligen trockenen Masse, pro Pfeil 0,3—1,2 g, die an 2 Exemplaren auf der Oberfläche schwarz-braun, an den übrigen rehfarben aussah. Sie ließ sich trocken ziemlich leicht von den Pfeilen lösen, weit besser jedoch nach Durchtränkung mit Wasser. Sie löste sich stets nur zum Teil in Wasser.

Der unlösliche Anteil bestand aus mehr oder weniger Sand und einer Substanz, die nicht zu identifizieren war: Sie blieb in Wasser in sehr feinverteiltem Zustand suspendiert, wurde nicht absolut von Papier-

filtern zurückgehalten und verstopfte sie sehr leicht; sie war unlöslich in Alkohol und Äther; sie quoll ohne sich zu lösen in konzentrierter



a) 2 Pfeile mit Knochenspitzen, schußfertig. — b) Ein ebensolcher Pfeil, mit umgekehrt aufgesetzter, im Hohlraum des Rohrs verborgener Spitze. — c. Drei Pfeile mit Eisenspitzen.

d, e. Zwei Pfeilspitzen nach Entfernung der Giftschicht.

Salzsäure auf, löste sich sofort in heißem verdünntem Alkali und schied sich nach dem Neutralisieren in feinsten Flöckchen wieder ab; sie färbte sich nicht durch Jod, gab weder Biuret- noch Millonsche Reaktion, ebensowenig Reduktion von alkalischer Kupferlösung, auch nicht nach Behandeln mit 20 prozentiger kochender Säure.

Die von dem unlöslichen Anteil abfiltrierte wässerige Lösung war stets giftig. Sie enthielt gewöhnlich 0,15—0,20 g Trockensubstanz pro Pfeil, nur bei den dunkelgefärbten Exemplaren mehr (etwa 0,5 g). Die giftige Substanz ließ sich durch Eintropfen einer bei niederer Temperatur konzentrierten Lösung in die 20—30 fache Menge absoluten Alkohols vollständig ausfällen. Im Alkohol blieb zuweilen ein sehr bitter schmeckender ungiftiger Stoff zurück, der nicht untersucht wurde. Der durch Alkohol erzeugte Niederschlag löste sich nach dem Trocknen restlos mit neutraler Reaktion in Wasser und tötete Kaninchen bei intravenöser Applikation in einer Dosis von 5 mg pro Kg binnen 2—3 Stunden, in der 10 fachen Dosis binnen wenigen Minuten.

Dieser giftige Alkoholniederschlag enthielt anorganische Substanz und eiweißartige Substanz; er gab eine tiefe Rotfärbung mit Millons Reagens, die Biuretprobe war wegen der gelblichen Eigenfarbe der Lösung wenig genau, aber ebenfalls zuweilen als sicher positiv zu erkennen. Kochen der Lösung gab keinen Niederschlag, sondern nur verstärkte Opalescenz, die auch durch Ansäuern nicht zur Koagulation gebracht wurde. 10 Minuten langes Schütteln mit etwas Tierkohle entgiftete nicht merklich. Sättigung der wässerigen Lösung mit Ammonsulfat riß einen sehr geringen Teil der wirksamen Substanz nieder, die Hauptmenge ging als stark opalescente kolloidale Lösung durchs Filter.

Es gelang, nach folgendem Verfahren das Gift von Eiweiß und Salzen zu trennen: Die sehr stark konzentrierte wässerige Lösung des Alkoholniederschlags wurde mit geringen Mengen 33 prozentiger Metaphosphorsäure versetzt. Es entstand nur eine Opalescenz und erst nach Sättigen mit festem Kochsalz eine abfiltrierbare Trübung; die sofort filtrierte Lösung war noch opalescent und wurde sofort mit Sodalösung genau neutralisiert und gegen fließendes, zuletzt gegen destilliertes Wasser dialysiert. Dabei wurde auf kühle Temperatur gehalten und die Neutralität der Lösung mehrfach kontrolliert, eventuell korrigiert. Die erschöpfend dialysierte Lösung war farblos, wasserhell und hinterließ beim Eintrocknen im Exsikkator ein weißes amorphes Pulver. Davon töteten 1,8 mg pro Kg ein Kaninchen nach intravenöser Injektion binnen

3 Stunden. Die Substanz gab weder Biuret- noch Millonsche Reaktion; ihre Lösung schäumte sehr leicht und stark. — 6 mg wurden mit Kalium geschmolzen, dabei entwichen aminartig riechende, Lakmus bläuende Dämpfe, während die Berlinerblau-Reaktion negativ ausfiel.

Ob die Substanz in diesem eiweißfreien Zustand bereits rein vorlag, ließ sich wegen zu geringen Materials nicht entscheiden. Das Gift ist höchst empfindlich gegen geringfügige Eingriffe: einmaliges Erhitzen der wässerigen Lösung zum Sieden, mehrstündiges Verweilen in konzentrierter Ammonsulfat- oder metaphosphorsaurer Kochsalzlösung heben die Wirksamkeit am Tier vollkommen auf; selbst die Fällung mit Alkohol scheint Verlust an wirksamer Substanz zu bedingen.[1]) Daher führt auch die beschriebene Isolierungsmethode nur unter großen Verlusten zum Ziel.

IV.

Die Wirkungen des Giftes waren an Fröschen nach zweitägiger Beobachtung nicht bemerkbar und wurden daher nur an Kaninchen und einem Hunde bei intravenöser und subkutaner Applikation studiert. Die kleinsten wirksamen Dosen, ins Blut gespritzt, erzeugen nach einigen Stunden Hämoglobinurie, die nach 6 bis 30stündigem Bestehen wieder verschwindet; nach etwas größeren Dosen kann die Hämoglobinurie mehrere Tage bestehen, schließlich geht das Tier unter zunehmender Schwäche zu Grunde. Mittlere Dosen, entsprechend 1,5—2 mg der gereinigten Substanz pro Kg führen nach etwa 1 Stunde bereits zu deutlich ausgesprochener motorischer Lähmung, die sich von leichter Ermüdbarkeit zu völliger Prostration steigert. Dazu kommt später noch eine wirkliche Hypnose, aus der das Tier nur ganz vorübergehend durch Reize, Geräusche, auch durch seine eigenen Krämpfe aufgeschreckt wird. Nach etwa 2 Stunden beginnen leichte Zuckungen in der Hals- und Kaumuskulatur, die sich allmählich bis zu den heftigsten Krampfanfällen steigern, wobei das Tier in gewaltsamen Sprüngen durch den ganzen Käfig geworfen wird und häufig Verletzungen an der Nase erleidet. Von solchen Krampfanfällen unterbrochen schreitet die Lähmung weiter fort, die Atmung verlangsamt sich und steht schließlich still, mehrere Stunden nach der Injektion.

Dosen, die 5—10mal größer sind, rufen schon nach 4 bis 5 Minuten einige heftige Krämpfe hervor, denen sehr rasch der Tod folgt.

---

1) Vgl. Boehm, loco cit. S. 427.

Die Sektion vergifteter Tiere lieferte keinen durchwegs charakteristischen Befund: zuweilen war deutliche Hyperämie des Darms, der Lungen, auch mit Ekchymosen zu finden, zuweilen aber auch auffallende Anämie. Die Nieren der Tiere, die unter Hämoglobinurie verendeten, waren natürlich tief schwarzrot gefärbt, — in einem Fall nur die linke, während die rechte normal braun aussah. Bei einem Kaninchen, das am Tag vor seinem Tode noch starke Hämoglobinurie gehabt hatte, fand ich bei der Sektion in der Blase normal gefärbten gelben Harn und an beiden Nieren merkwürdigerweise das Mark normal, und scharf dagegen abgegrenzt die Rinde tiefblaurot gefärbt.

Die hämolytische Wirkung des Giftes ließ sich auch in vitro an Blutkörperchen vom Rind, Schaf und Schwein nachweisen, die auf der Centrifuge sorgfältig gewaschen und in 0,9 prozentiger Kochsalzlösung suspendiert waren.

Versuch.

Das Gift einer Pfeilspitze wurde in Wasser verrührt und vom Unlöslichen abfiltriert; das Filtrat betrug 25 ccm, davon wurden 7,5 ccm mit 2,5 ccm einer 3,6 prozentigen Kochsalzlösung verdünnt, so daß der Salzgehalt des Gemisches mindestens 0,9 Proz. betrug. Verschiedene Mengen dieser Lösung wurden mit je 4 ccm Blutkörperchensuspension durchgeschüttelt und im Thermostaten bei 37° stehen gelassen; als Kontrollprobe 4 ccm derselben Blutkörperchensuspension mit 1 ccm 0,9 prozentiger Kochsalzlösung vermischt.

Die Resultate für die Hämolyse des Rinderblutes zeigt folgende

Tabelle:

Giftlösung	Hämolyse nach	
	2 Std. 40 Min.	4 Std. 40 Min.
0,05 ccm	beginnend	ziemlich stark
0,2 „	deutlich	„
0,5 „	„	„
1,0 „	„	sehr stark
Kontrollprobe	0	0

Neben der Hämolyse tritt zuweilen Methämoglobinbildung bei den Versuchen im Reagensglas auf, die ich am Tier nie beobachtet habe. Die hämolytische Wirksamkeit des Giftes in vitro war stets durch den gleichen Eingriff zerstört, wie die lähmende auf den Organismus, so oft ich an demselben Präparat beide Prüfungen vornahm. Es sei jedoch erwähnt, daß ich wider Erwarten einmal die hämolytische Wirksamkeit einer Lösung des nativen Giftes nach dem Kochen erhalten und unvermindert fand; zu einer Prüfung am Tier besaß ich keinen Vorrat derselben Lösung mehr; häufige Proben an anderen Präparaten ergaben mir nie wieder ein gleiches Resultat. Eine weitere Wirkung des Giftes kommt zur Geltung

bei subkutaner Applikation an Tieren, nämlich eine stark entzündungserregende. Geringe Mengen unter die Haut eines Kaninchenohrs gebracht, können einen regelrechten Brand mit Demarkationslinie und Abfaulen des distalen Abschnittes hervorrufen. Meist aber breitet sich das Gift in unheimlicher Weise weit im Zellgewebe aus: nach einer einzigen subkutanen Injektion am Hund, fand ich 20 Stunden später bei der Sektion das ganze subkutane Gewebe von der Achselhöhle bis zur Symphyse im Zustand hochgradiger Phlegmone mit blutiger Imbibition. (An demselben Tier waren auch die Nieren und der ganze Magendarmkanal stark entzündet, hyperämisch und geschwollen, das perirenale Gewebe blutig imbibiert). — Bleibt das Leben nach einer subkutanen Injektion länger erhalten, so bilden sich weit ausgebreitete stinkende Abszesse aus, die enorme Flächen der Haut unterminieren können. — Einmal träufelte ich einige Tropfen einer Giftlösung einem Kaninchen ins Auge, ohne daß jedoch eine Entzündung folgte.

V.

Mit Ausnahme der eben erwähnten erfolglosen Applikation auf die Konjunktiva [1]) stimmen alle Wirkungen, die das Pfeilgift zeigt, mit denen, die Starcke für das Larvengift beschreibt, auf das Genaueste überein. Die eine Abweichung, die mir in nur einem Versuch begegnete, kann kein Grund sein, an der Identität der beiden Gifte zu zweifeln. Die geringfügigen Differenzen, die ich gegenüber den Angaben von Boehm in Bezug auf die Fällbarkeit des Giftes durch Alkohol und Ammonsulfat fand, finden mit Leichtigkeit ihre Erklärung darin, daß in den Giftlösungen Boehms ein durch Hitze koagulierbarer Eiweißkörper vorhanden war, während das von den Pfeilen stammende Gift nur eine geringe Menge eines peptonartigen Körpers verunreinigte.

Den Feststellungen Boehms und Starckes konnte ich zwei neue hinzufügen:

1) daß die wirksame Substanz nicht eiweißartiger Natur ist;

2) daß die Nervenwirkung des Giftes unabhängig von seiner hämolytischen zur Geltung kommt.

Bis ein endgültiges Urteil über den Stickstoffgehalt der ganz reinen Substanz möglich ist, muß die Stellung des Larvengiftes

---

1) Siehe dagegen Starcke, loco cit. S. 441.

im pharmakologischen System ungewiß bleiben. Nach seinen Wirkungen schließt es sich der Gruppe des Sapotoxins an, in der ja das Tierreich bereits durch das Ophiotoxin vertreten ist. Doch sind auch schwach basische Substanzen, wie das Solanin und das Bienengift, dieser Gruppe pharmakologisch verwandt.

Vielleicht ermöglicht das wachsende Interesse, das die Kolonie Deutsch-Südwest-Afrika gewinnt, die Beschaffung des Materiales, um auch eine chemische Charakterisierung des Larvengifts durchzuführen.

Nachtrag während der Korrektur.

Auf der diesjährigen Naturforscherversammlung in Dresden berichtete Herr Krause (Berlin) über Untersuchungen, die er gemeinsam mit Brieger über afrikanische Tier- und Pflanzengifte angestellt hatte. Nach der Meinung dieser Autoren stellt das Pfeilgift der Kalahari ein Bakterientoxin von geringer Wirksamkeit vor, das erst nachträglich durch Wucherung von Mikroorganismen auf den Käferlarven entsteht und eiweißartiger Natur ist. Als ich den Vortragenden jedoch nach den Symptomen fragte, die dies angebliche Bakteriengift hervorriefe, vermochte er sie mir nicht anzugeben. Es ist mir daher nicht möglich, dieser Meinung ernstliches Gewicht beizumessen.

XXIII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie zu Straßburg i. E.

200. Über die Ursachen der Bothriocephalusanämie.

Ein Beitrag zur Pathogenese der perniziösen Anämie auf physiologisch-chemischer Grundlage.

Von

E. St. Faust und T. W. Tallqvist.

Der breite Bandwurm des Menschen, Bothriocephalus latus Brem., welcher sich besonders häufig in der westlichen Schweiz (Genfer See), in Finnland, im nördlichen Rußland und in Schweden findet, dessen Vorkommen außerhalb Europas aber nur an wenigen Orten mit Sicherheit nachgewiesen ist, verursacht seinem Wirte in den meisten Fällen nur verhältnismäßig leichte Beschwerden; zuweilen kann sich jedoch auch ein schwerer Krankheitszustand ausbilden. Man hat beobachtet, daß bei Anwesenheit von Bothriocephalus latus im Darme (bei Anwesenheit von Taenien ist dies immer noch zweifelhaft) manchmal sich eine schwere **Anämie** entwickelt, ganz nach Art der sogenannten „perniziösen Anämie" [1]). Die Kranken werden sehr blaß und gehen, sich selbst überlassen, dem sicheren Tod entgegen. Werden aber in solchen Fällen die Parasiten rechtzeitig abgetrieben, so tritt rasche und vollständige Erholung ein. Daraus folgt, daß die Ursachen dieser schweren Erscheinunngen sicherlich auf das Vorkommen in und die unter gewissen Umständen erfolgende Resorption gewisser Stoffe aus dem Parasitenorganismus zurückzuführen sind.

Mit der experimentellen Aufklärung dieser Verhältnisse, haben sich in erster Linie finnische Forscher beschäftigt.

---

1) O. Schauman, Zur Kenntnis der sogenannten Bothriocephalusanämie. Helsingfors 1894.



Schauman und Tallqvist[1]) verfütterten Hunden und Kaninchen zerkleinerte Bandwürmer (Bothriocephalus), welche sie auch in einzelnen Versuchen vorher der tryptischen Verdauung unterwarfen, und injizierten ihren Versuchstieren auch subkutan mittels physiologischer Kochsalzlösungen aus diesen Parasiten hergestellte Auszüge. In einzelnen Fällen entwickelte sich bei Hunden, nicht aber bei Kaninchen, eine unter Erschöpfung tödlich verlaufende Anämie, wobei in einem Falle die Zahl der roten Blutkörperchen auf weniger als die Hälfte der anfänglichen Zahl herabsank. Auch im Reagenzglase wurde Hundeblut auf Zusatz von Bandwurmextrakt lackfarben.

Tallqvist hat dann acht Jahre später diese Untersuchungen im Statens-Seruminstitut in Kopenhagen fortgesetzt und die Ergebnisse seiner Versuche in einer ausführlichen Monographie[2]) veröffentlicht. Er fand, daß neben anderen wirksamen Substanzen, deren Bedeutung für das Zustandekommen der Bothriocephalusanämie höchst wahrscheinlich eine untergeordnete ist, in dem breiten Bandwurm sich regelmäßig eine Substanz findet, welche in kaltem Alkohol etwas, leichter in warmem Alkohol, in Äther sehr leicht löslich ist. Diesen fettartigen Stoff, welcher in hohem Grade hämolytisch wirkt, bezeichnete Tallqvist, in Ermangelung einer genauen chemischen Untersuchung und Charakterisierung als „lipoide Substanz“. Ihre Wirksamkeit erleidet durch Kochen und durch Einwirkung proteolytischer Fermente keine Veränderung. Sowohl bei subkutaner und intravenöser Einspritzung, als auch bei der Einverleibung durch den Magen zeigt diese lipoide Substanz bei Tierversuchen an Hunden und Kaninchen deutliche, wenn auch schwache anämisierende Wirkung. Der Allgemeinzustand und das allgemeine Befinden der Tiere sind hierbei wenig beeinflußt. In den Organen sind jedoch nach dem Tode mehrere für die „perniziöse Anämie“ charakteristische Veränderungen zu beobachten.

§ Die von Bothriocephalusanämiefällen stammenden Parasiten zeigen in der Regel größere Substanzverluste, welche auf Einschmelzung oder totaler Auflösung

1) O. Schauman und T. W. Tallqvist, Über die blutkörperchenauflösenden Eigenschaften des breiten Bandwurms. Deutsche med. Wochenschrift. 24, 312 (1898).

2) T. W. Tallqvist, Zur Pathogenese der perniziösen Anämie, mit bes. Berücksichtigung der Bothriocephalusanämie. Zeitschrift f. klin. Medizin. 61, Heft 5 u. 6, 427—532, 1907. Hier auch ausführliche Zusammenstellung der Literatur.



der Proglottiden beruhen. Im Durchschnitt wurde bei von Anämiefällen stammenden Parasiten ein **Substanzverlust** von annähernd **60 Prozent** pro Längeneinheit der Trockensubstanz im Vergleich zum normalen Mittelgewicht beobachtet. Der Gehalt an Lipoidsubstanz war dabei wenig verändert, so daß es sich höchst wahrscheinlich um Veränderung und Zerfall der äußeren Hülle oder Gerüstsubstanz der Parasiten handelt. Über die Ursachen dieses Desintegrationsvorganges ist nichts bekannt. Es ist jedoch höchst wahrscheinlich und bis auf weiteres anzunehmen, daß durch den Zerfall des Parasitenorganismus im Darm des Wirtes die frei gewordene, hämolysierende Substanz zur Resorption gelangt und dann im Blute ihre charakteristische Wirkung entfaltet, worauf durch ausgedehnte Zerstörung und Untergang von Erythrocyten die mehr oder minder stark ausgeprägten Symptome der Anämie sich einstellen. Die **Zeitdauer der Giftwirkung** auf die roten Blutkörperchen ist hierbei von ganz maßgebendem Einfluß auf die Entwicklung und Entstehung der chronischen Anämie. Hierfür sprechen sowohl die Ergebnisse experimenteller Untersuchungen, als auch die klinische Beobachtung. Der anämische Zustand zeigt sich immer erst dann, wenn die Blutkörperchenzerstörung zu einer relativen Insuffizienz der hämatopoëtischen Funktionen geführt hat.

Nachdem von Tallqvist festgestellt war, daß die im breiten Bandwurm enthaltene, hämolytisch wirkende Substanz in Äther übergeht, dagegen in Wasser unlöslich ist, und daß wässerige Auszüge der mit Äther erschöpften Leibessubstanz von Bothriocephalus nicht mehr hämolytisch wirken, haben wir uns nun die Aufgabe gestellt, die hämolysierende „lipoide Substanz" Tallqvists, welche ein Gemenge wirksamer und unwirksamer Stoffe ist, zu zerlegen, also Wirksames und Unwirksames zu trennen und den hämolytisch wirksamen Betandteil chemisch genauer zu untersuchen.

Daraus ergaben sich dann weitere Fragestellungen über gewisse physiologische und pathologische Verhältnise, deren Ergebnisse im Anschluß an die hier mitgeteilten chemischen Untersuchungsergebnisse des Bothriocephaluslipoids mitgeteilt werden sollen, weil aus ihnen verschiedene Tatsachen und aus diesen gewisse Gesichtspunkte hervorgingen, die auf physiologisch-chemischer Basis dazu beitragen können, die Ätiologie und das Wesen der chronischen, sog. progressiven perniziösen Anämie aufzuklären.

Das uns zur Verfügung stehende Material bestand aus von Bothriocephaluswirten abgetriebenen Bandwürmern, deren Leiber durch Waschen mit Wasser vom übrigen Darminhalt befreit und dann zum Trocknen an der Luft auf Glasplatten aufgespannt wurden.

Das Ausgangsmaterial, welches uns aus Helsingfors von dortigen hilfsbereiten an finnischen Krankenhäusern und Kliniken tätigen Kollegen zugesandt wurde, erhielten wir in Form von dünnen, flachen, durchsichtigen, sich fettig anfühlenden und aussehenden Stäbchen, von 20—30 cm Länge und schwach spröder Beschaffenhit. Man erkennt mit dem unbewaffneten Auge leicht die einzelnen Proglottiden und in diesen als dunkelgefärbte Punkte die Geschlechtsorgane jedes Segmentes. Die lufttrockne Substanz, deren Gewicht 130 g betrug, wurde in einer Mühle zerkleinert, dann in Äther gebracht und der Äther bis zur vollständigen Extraktion der in demselben löslichen Bestandteile nach jeweiligem 24 stündigem Stehen erneuert. Von den vereinigten ätherischen Auszügen wurde dann der Äther abdestiliert, dieser hinterließ als Rückstand eine fest-flüssige, fettartige, unangenehm riechende Masse von braunrötlicher Farbe, welche sehr stark hämolysierend wirkte und deren Gehalt an Phosphor auf die Anwesenheit von Lecithinen schließen ließ. Nimmt man den Rückstand in möglichst wenig Äther auf und versetzt dann diese ätherische Lösung mit Aceton, so fällt eine, an der Luft bald dunkelbraunrot werdende fest-weiche Masse aus, welche die Hauptmenge des in dem ursprünglichen Ätherauszug enthaltenen Phosphors ententhält und nur schwach hämolysiert. Durch mehrmalige Wiederholung der Acetonfällung gelingt es, sämtliche phosphorhaltige Substanz, etwa 2.0 g Rohgemenge, zu entfernen. Die Äther-Acetonflüssigkeit ist dann phosphorfrei und enthält die sehr stark hämolytisch wirkende Fettsubstanz des Bandwurms. Dampft man die Äther-Acetonlösung ein, so hinterbleibt die wirksame Fettsubstanz als ein bei Zimmertemperatur erstarrendes, gelbweiß gefärbtes, phosphorfreies Gemenge, dessen physikalische Eigenschaften keinen Zweifel an seiner Fettnatur bestehen lassen. Außer in Äther löst sich die Substanz leicht in Aceton, Petroleumäther, Chloroform, Schwefelkohlenstoff und Benzol. In kaltem Alkohol so gut wie unlöslich, löst sie sich leicht in heißem. Die Bestimmung der **Hübl**schen **Jodzahl** ergab **87.6**, die **Säurezahl 22.5**.

Die phosphorfreie Substanz wurde auf dem Wasserbade in Alkohol gelöst und in die siedende Lösung metallisches Natrium in kleinen Stückchen eingetragen, bis letzteres sich nur mehr lang-

sam unter träger Wasserstoffentwicklung löste. Die noch warme, vollständig klare alkoholische Flüssigkeit wurde dann in viel Wasser gegossen. Hierbei entstand eine milchige Trübung der resultierenden wässrig-alkoholischen Flüssigkeit. Daraus durfte auf die Anwesenheit eines in Wasser unlöslichen Paarlings der in der Fettsubstanz vorauszusetzenden Fettsäuren geschlossen werden. Die stark alkalisch reagierende Flüssigkeit wurde mit Äther wiederholt ausgeschüttelt, wobei die Flüssigkeit sich vollkommen klärte und die wasserunlösliche Substanz mit Leichtigkeit in diesen überging. Beim Verdampfen des mit Wasser gewaschenen und durch ein trockenes Filter filtrierten, ätherischen Auszugs hinterblieb eine bei Zimmertemperatur bald kristallinisch erstarrende Masse, welche sich in heißem Alkohol löste und beim langsamen Erkalten des letzteren in zentimeterlangen, farblosen, rhombischen Nadeln auskristallisierte Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Alkohol und Trocknen im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure zeigte die Substanz den Schmelzpunkt 147° und gab die bekannten Farbenreaktionen des **Cholesterin.** Aus 130 g lufttrockenem Bandwurmmaterial erhielten wir 15 g Ätherextrakt und aus diesem nach der oben beschriebenen Methode 2.5 g reines Cholesterin. Dieses besitzt bekanntlich keine Blutkörperchen lösenden Eigenschaften.

Die nach der Entfernung des Cholesterins zurückbleibende alkalische Flüssigkeit wurde mit Schwefelsäure angesäuert und darauf wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Beim Ansäuren der alkalischen wässrigen Flüssigkeiten fallen die freien **Fettsäuren** aus und gehen bei der weiteren Behandlung quantitativ in Äther über. Dieser hinterläßt beim Abdampfen eine bräunlich gefärbte, fest-flüssige Substanz, welche bei Zimmertemperatur nicht erstarrt, demnach reichliche Mengen bei gewöhnlicher Temperatur flüssiger Fettsäure enthält, und im Reagensglase bei 37° verschiedene Blutarten intensiv zu hämolysieren vermag.

Es fragte sich nun, welcher der in dem Gemenge gefundenen Fettsäuren die Blutkörperchen lösende Eigenschaft zukommt.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde das rohe Fettsäuregemenge zunächst auf Fließpapier (Absaugepapier) gebracht und bei etwa 35° scharf abgepreßt. Hierbei blieb auf dem Papier eine nach jeder Wiederholung des Abpressens farbloser werdende, kristallinisch erstarrende Substanz zurück, welche schließlich aus verdünntem Alkohol mehrmals umkristallisiert in Form von langen verfilzenden Kristallnadeln erhalten wurde, welche den Schmelzpunkt 60—66° zeigten. Diese Fettsäurekristalle stellen ein Gemenge von **Palmitin-**

und **Stearinsäure** dar. Sie **hamolysierten** auch bei stundenlangem Stehen im Thermostat bei 37° **nicht**. Ihre Menge betrug 0.7 g.

Der in das Fließpapier beim Abpressen des Fettsäuregemenges übergehende, bei Zimmertemperatur nicht erstarrende Anteil wirkt stark hämolytisch. Die wirksame Substanz wurde dem Papier durch Äther entzogen, dieser abgedampft und der Rückstand auf dem Wasserbad bei etwa 40—50° mit Bleioxyd digeriert. Die getrocknete Masse wurde dann mit Äther extrahiert, in die filtrierte ätherische Lösung Schwefelwasserstoff eingeleitet, vom Schwefelblei abfiltriert, und das Filtrat von diesem auf dem Wasserbad verdampft. Es hinterblieb eine Substanz von öliger Beschaffenheit und sauren Eigenschaften, welche sich nicht in Wasser, wohl aber auf geringen Zusatz von Ammoniak in diesem löste und Blutkörperchen **verschiedener Tierarten** bei Reagensglasversuchen bei 37° sehr rasch und vollständig löste. Zur Reindarstellung und chemischen Charakterisierung der Säure, deren Eigenschaften und Herkunft schon auf ihre chemische Natur schließen ließen, wurde die wässrige Lösung ihres Ammoniumsalzes mit Baryumchlorid versetzt. Der hierbei entstandene Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt, zuerst mit Wasser, dann mit kaltem Alkohol gut ausgewaschen. In viel siedendem Alkohol von 96 Proz. löste sich ein Teil des Baryumniederschlages langsam auf; ein anderer Teil desselben ging bei dieser Behandlung in eine harzartige Substanz von klebriger Beschaffenheit über, aus welcher auch anhaltende Behandlung mit siedendem Alkohol von 96 Proz. nichts Weiteres heranszulösen vermochte. Die alkoholischen Auszüge wurden heiß filtriert. Nach zweitägigem Stehen bei Zimmertemperatur schieden sich farblose, kleine Kristallnädelchen aus, die auf einem gehärteten Filter gesammelt, im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz bei Zimmertemperatur getrocknet und dann analysiert wurden. Das Gewicht der reinen Kristalle betrug 0.75 g.

0.2112 g Substanz gaben beim Verbrennen und Abrauchen mit konz. Schwefelsäure 0.07075 g. $BaSo_4 = 0.0416$ g · Ba = 19.69 %.

Berechnet für $(C_{18}H_{33}O_2)_2$ Ba : Ba = 19.59 Proz.

Gefunden Ba = 19.69 „

Die analysierte Substanz ist also ölsaures Baryum und die in dem Bothriocephaluslipoid enthaltene, hämolysierende Substanz ist **Ölsäure**.

In der nach der Ausschüttelung mit Äther, zunächst bei alkalischer, dann bei saurer Reaktion, restierenden Flüssigkeit konnten wir Glyzerin nicht nachweisen. Daraus geht hervor, daß im

Bothriocephalusorganismus Glycerinfettsäureester nicht enthalten sind und daß die im tierischen Organismus ganz allgemein verbreiteten, auch hier gefundenen Palmitin-, Stearin- und Ölsäure bei diesem Tiere in der Hauptmenge als Cholesterinester vorkommen.

Zusammensetzung des in Aether unlöslichen Teiles der Bothriocephalussubstanz.

Wir haben dann noch den in Äther unlöslichen Teil der Bothriocephalusleibessubstanz genauer untersucht. In diesem findet sich wie schon oben gesagt keine Blutkörperchen auflösende Substanz. Doch hat Tallqvist[1]) darin neben einem proteolytischen Ferment ein sog. „Agglutinin“ gefunden. Diese Körper sind in Wasser löslich, der letztere kann nach vorausgegangener Agglutination eine „sekundäre“ Hämolyse der Erythrocyten bewirken[2]). Der nach der Ätherextraktion zurückbleibende Rückstand wirkt lokalreizend auf Schleimhautflächen. Diese Wirkung hat der eine von uns (T.) schon früher beobachtet, bei Gelegenheit der Ausführung der vorliegenden Untersuchungen aber an sich selbst erproben können, als beim Zerkleinern der trocknen Substanz im Mörser ihm Substanzpartikelchen ins Auge gelangten und da eine längere Zeit andauernde Konjunktivitis hervorriefen.

Die lufttrockene Bothriocephalusleibessubstanz setzt sich nach unseren Analysen folgendermaßen zusammen:

Ätherlösliche Substanz = 12 Proz.
- Phosphorhaltige Substanz, Lecithine.
- Fettsäuren
  - Ungesättigte; Oelsäure.
  - Gesättigte; Palmitin- und Stearinsäure
- Cholesterin

Ätherunlösliche Substanz = 63 Proz.

Asche	5,81
Albumin	26,20
Globulin	10,48
	42,49
Gerüstsubstanz?	

Wasser = 25 Proz.

Die qualitative Untersuchung der Asche ergab die Anwesenheit von Calcium, Magnesium, Kalium und Phosphorsäure, wenig Eisen und Spuren von Natrium, Schwefelsäure, Kieselsäure und Chlor.

---

1) Tallqvist, loc. cit. S. 450.

2) ders. loc. cit. S. 452.

Wir stellten uns dann die Frage, welchen besonderen Eigenschaften die Ölsäure ihre hämolytischen Wirkungen verdankt. Hier scheinen uns vor allem in chemischer Hinsicht ihr Charakter als ungesättigte Verbindung, sodann ihre physikalischen Eigenschaften in Betracht zu kommen. Wenn wir als maßgebende Vorbedingung für das Zustandekommen der Hämolyse eine Veränderung des physikalischen Zustandes und der chemischen Zusammensetzung der Erythrocytenmembran annehmen, so darf man a priori von den reaktionsfähigeren, also von den ungesättigten Verbindungen in erster Linie hämolytische Wirkung erwarten. Weiter ist dann noch die Möglichkeit des Eindringens in die Substanz der Blutkörperchen, in das Stroma erforderlich; diese Möglichkeit ist wahrscheinlich abhängig von der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der Substanz, von ihrer „Affinität“ zur Erythrocytenmembran und zum Stroma.[1])

Was nun zunächst den ersten der beiden in Betracht kommenden Faktoren betrifft, so haben wir in unsern Versuchen gefunden, daß die beiden gesättigten Fettsäuren, die Stearin- und Palmitinsäure (resp. deren Gemenge), welche wir aus dem Bothriocephaluslipoid isolierten, in beliebiger Menge verschiedenen Blutarten als Natrium-Salz zugesetzt, diese nicht hämolysierten. Dies negative Verhalten ist von den niedrig molekularen Gliedern der gesättigten Fettsäuren[2]) bekannt und für die höher molekularen Glieder der Reihe von Noguchi[3]) und jetzt von uns festgestellt.

Wir untersuchten nun die blutkörperchenlösende Eigenschaft einer Anzahl ungesättigter Säuren, zunächst bei der Ölsäure, welche wir uns aus Mandelöl auf dem Wege über das kristallinische Barytumsalz (vgl. oben S. 372) selbst rein darstellten. Diese wirkte auf die mit 0.9 Proz. Kochsalzlösung gewaschenen Erythrocyten aller untersuchten Blutarten bei 37° intensiv hämolysierend. Sie bewirkte sowohl in Form ihres Natriumsalzes, als auch als freie Säure, genau

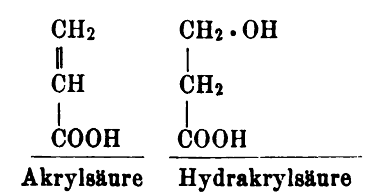
1) Vgl. hierzu O. Pascucci: Die Zusammensetzung des Blutscheibenstromas und die Hämolyse. Hofmeisters Beiträge, Bd. 6, S. 552, 1905; sowie F. Dautwitz u. K. Landsteiner: Über Beziehungen der Lipoide z. Serumhämolyse. Ebenda Bd. 9, S. 431, 1907.

2) Vgl. auch H. Fühner und E. Neubauer: Hämolyse durch Substanzen homologer Reihen. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. Bd. 56, S. 333. 1907.

3) H. Noguchi. Journal of exp. Medicine. Vol. 8, p. 92, 1906. Vgl. auch Noguchi: On certain chemical complementary substances. Proceedings of the Society for Exp. Biology and Medicine. Vol. IV, Nr. 3, pag. 45—48. New York, 1907.

wie die aus dem Bothriocephaluslipoid gewonnene Olsäure bei 37° komplete Hämolyse einer zweiprozentigen Blutkörperchenaufschwemmung in 0.9 proz. Kochsalzlösung innerhalb 2 Stunden. Sodann prüften wir die hämolytische Wirkung der Eruka-, Croton-, und als Typus der gemischten aromatisch-aliphatischen Säuren, der Zimmtsäure. Die genannten Säuren bewirkten alle, in Mengen von 1—5 mg zu 10 ccm 2 Proz. Blutkörperchenaufschwemmungen zugesetzt, intensive oder vollständige Hämolyse bei 37° innerhalb 2 Stunden. Sie stehen in der Intensität ihrer hämolytischen Wirkung der Ölsäure quantitativ gleich. Eruka- und Zimmtsäure verursachten niemals, auch nach Zusatz von größeren als den genannten Mengen, eine Verfärbung des Hämoglobins (reine Säurewirkung), während nach Zusatz größerer Mengen Crotonsäure nach einiger Zeit Braunfärbung der Flüssigkeit eintrat.

Die ungesättigten Verbindungen scheinen demnach im Gegensatz zu den gesättigten besonders befähigt, Hämolyse zu bewirken. Als besonders eklatantes Beispiel für diese Verhältnisse mag hier noch der von uns beobachtete, besonders auffallende Unterschied in der fraglichen Wirkung zwischen der Hydrakrylsäure und der Akrylsäure angeführt werden.



Wir stellten uns aus β-Jodpropionssäure die Hydrakrylsäure dar und fanden bei ihrer Prüfung auf hämolytische Wirkung, daß sie sich allen geprüften Blutarten gegenüber indifferent verhält, oder nur, infolge ihrer Eigenschaft als Säure, Verfärbung des Hämoglobins und secundäre Hämolyse verursacht.

Als wir aber die Hydrakrylsäure durch trockene Destillation ihres Na-Salzes[1]) in Akrylsäure umwandelten, hatte die hierbei entstandene ungesättigte Säure stark hämolytische Eigenschaften angenommen.

Aus diesen Versuchen darf man wohl schließen, daß die ungesättigte chemische Natur einer Verbindung von Bedeutung für ihre hämolytische Wirkung ist, oder wenigstens, sicherlich von Bedeutung für diesen Vorgang sein kann.

1) J. Wislicenus. Annalen der Chemie und Pharmacie. **166**, 3, 1873.

Über die Bedeutung des zweiten oben angeführten Faktors, der physikalischen Eigenschaften einer Substanz für das Zustandekommen der Hämolyse geben folgende Versuche gewisse Anhaltspunkte.

Von den als hämolytisch wirksam erkannten Säuren haben wir die Natriumsalze dargestellt und auf Blutkörperchen lösende Eigenschaften geprüft.

Es wirkten hämolysierend

Ölsaures Natrium } so stark wie die
Erukasaures Natrium } freien Säuren.
Akrylsaures Natrium.

Nicht hämolysierend wirkten:

Crotonsaures Natrium.
Zimmtsaures Natrium
Hydrakrylsaures Natrium.
Trioleïn.

Weiter haben wir die Cholesterinester einiger dieser Säuren synthetisch dargestellt und auf hämolytische Wirkung geprüft. Der Ölsäurecholesterinester hämolysiert stark. Er hämolysiert jedoch nicht so intensiv und nicht so schnell wie das ursprüngliche Bothriocephaluslipoid, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß in letzterem wahrscheinlich mehr oder weniger freie Ölsäure vorhanden ist, welche direkt wirkt und vor allem eine bessere Emulsion also feinere Verteilung der wirksamen Stoffe bewirkt. Die synthetischen Cholesterin-Zimmtsäure- und Cholesterincrotonsäureester gaben nur in größeren Dosen ziemlich schwache Hämolyse.

Bei diesen Versuchen hat es sich nun herausgestellt, daß für das Zustandekommen einer Hämolyse bei diesen verschiedenen Verbindungen der Säuren die physikalischen Eigenschaften der betreffenden Körper von Bedeutung sind. Bei den in Wasser unlöslichen Verbindungen befördert die Feinheit der Emulsion sehr stark das hämolytische Vermögen, sofern ein solches überhaupt besteht. Das zimmtsaure Natrium und crotonsaure Natrium sind dagegen leicht wasserlöslich, hämolysieren aber nicht. Man muß wohl annehmen, daß das Eindringungsvermögen der wirksamen Substanz in die Blutkörperchen hierbei ausschlaggebend ist. Daher hämolysieren die Natriumsalze wohl auch weniger stark als die entsprechenden Säuren, deren Cholesterinester aber wieder leichter und schneller als ihre Salze. Vielleicht ist hierzu auch erst eine Spaltung der aktiven Körper unter Freimachung der Säure (etwa durch eine fermentative Wirkung der Blutkörperchen) erforderlich.

Eine starke Hemmung übt das native Blutserum wenigstens in vitro auf die hämolytische Wirkung dieser Substanzen aus. Es scheinen hierbei die Eiweißkörper des Serums wirksam zu sein. Vielleicht kommt eine solche Hemmung auch anderen kolloidalen Stoffen zu. Cholesterinester der Fettsäuren sind in den meisten normalen Blutsera in geringen Mengen vorhanden. Nach der Methode von Hürthle[1]) haben wir aus Pferdeserum die Cholesterinverbindungen der Palmitin- und Stearinsäure, sowie die der Ölsäure getrennt und isoliert. Beim Versuch mit Pferdeblutkörperchen gaben die ersteren keine Hämolyse, dagegen erfolgte in unseren Versuchen mit der letzteren schwache Hämolyse. Erst wenn die Menge des Ölsäurecholesterinesters im Serum eine gewisse Konzentration erreicht, wird die schädigende Einwirkung auf die roten Blutkörperchen evident. Es stimmt dies auch mit den auf anderem Wege experimentell gewonnenen Ergebnissen.

Anhangsweise wollen wir hier noch die Resultate anführen, die uns die chemische Untersuchung der in der Schleimhaut des menschlichen Digestionskanals und in Magencarcinomen vorkommenden hämolytischen Substanzen ergeben haben, weil diese Substanzen bei der Frage nach den Ursachen der perniziösen Anämie vielleicht in Betracht kommen können.[2]) Die betreffenden Organe verdanken wir Herrn Professor Chiari, Direktor des Straßburger pathologischen Instituts.

Die Organe wurden innerhalb 12 Stunden nach dem Tode dem Körper entnommen und stammen von Menschen, die an verschiedenen Krankheiten gestorben waren, ohne daß besondere Symptome vonseiten des Digestionskanals vorgelegen hätten. Die beiden Carcinome wurden bei der Sektion gewonnen. Die Schleimhaut verschiedener Darmpartien wurde nicht untersucht; nach den vorliegenden Untersuchungen darf aber angenommen werden, daß die in Frage kommenden Bestandteile der Darmschleimhaut sich nicht wesentlich von denjenigen des Magens unterscheiden. Die Schleimhäute wurden sorgfältig abpräpariert, mehrmals mit Wasser gewaschen, fein zerkleinert und mit Äther extrahiert. Gleichzeitig wurde auch immer Pankreas von demselben Menschen aufbewahrt und dieses Organ in gleicher Weise verarbeitet, so daß wir die Resultate auch betreffs dieses Materials mitteilen können.

Die aus Magenschleimhaut und Pankreas in der genannten

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 21 S. 331 (1895—96).

2) Vgl. oben S. 369.

Weise gewonnenen Lipoidstoffe sind bei Zimmertemperatur halbfest (bei ca. 20° dickflüssig). Beim Stehen scheiden sie festere Partikelchen aus und nehmen allmählich einen bräunlichen Farbenton an. Sie reagieren schwach sauer und sind alle mit Lecithin vermengt. Letzteres wurde vor der Analyse durch Fällung mit Aceton entfernt. Daß diese Lipoidstoffe reich an ungesättigten Fettsäureverbindungen sind, zeigen folgende Jodzahlbestimmungen:

Fall	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
Magenschleimhaut Jodzahl:	80.2	86.1	93.3	92.1	94.8	82,5
Pankreas „	81.4	81.5	91.4	86.0	90.2	81.5

Diese Substanzen von 6 verschiedenen Menschen stammend, wirkten alle in physiologischer Kochsalzlösung emulgiert, intensiv hämolytisch.

Die Menge der lipoiden Substanz in den Carcinomen ist sehr verschieden. Sie kann kann bei einem mittelgroßen Tumor 5—6 g betragen. Die Ätherextrakte der beiden von uns untersuchten Carcinome hatten bei Zimmertemperatur die Konsistenz einer dickflüssigen homogenen öligen Masse. Ihre gelbe Farbe erlitt im Laufe der Zeit keine Veränderung. Die hämolytische Wirkung war bei diesen beiden Extrakten relativ schwach. Ein früher untersuchtes Magencarcinom lieferte dagegen ein sehr stark hämolisierendes Lipoid (Tallqvist loc. cit. S. 520).

	I (Duodeni)	II (Pylori)
Ätherextrakte aus Carcinomen: Jodzahl	83.8	83.6

Hämolytisch wirksame Substanzen sind bereits früher in Krebsgeschwülsten und in hämorrhagischen Exsudaten solchen Ursprungs nachgewiesen. Bei derartigen Substanzen, die aus Cancer mammae et uteri gewonnen waren, konnte Kullmann [1]) feststellen, daß diese Blutkörperchen verschiedener Tierarten hämolysierten und daß die wirksamen Stoffe hitzebeständig und in Alkohol und Äther löslich sind. Die hämolytischen Stoffe der bösartigen Geschwülste sind offenbar F e t t k ö r p e r und besitzen Eigenschaften, welche mit denjenigen des im Bothriocephalus latus enthaltenen Blutgiftes nahe übereinstimmen.

Die folgenden Analysen wurden wie beim Bothriocephaluslipoid ausgeführt:

1. 1,62 g Magenschleimhautätherextrakt von mehreren Mägen stammend gaben nach der Verseifung auf Wasserzusatz eine weiß-

1) Kullmann, Über Hämolyse durch Carcinomextrakte. Berl. klin. Wochenschrift. No. 8, 1904. Zeitschrift f. klin. Medizin. Bd. 53, S. 293, 1905.

liche Fällung. Durch Ätherextraktion wird aus dieser alkalischen Lösung nach der Reinigung mit Tierkohle 0,201 g Cholesterin erhalten. Aus derselben Lösung gewannen wir 0,331 g feste, aus Alkohol krystallisierende und 0,421 g flüssige Fettsäure. Glycerin konnten wir nicht nachweisen. Die flüssige Säure gibt ein ätherlösliches Bleisalz und zeigt die bekannten Eigenschaften der Oelsäure.

2. Pankreas. 2,820 g Substanz geben 0,608 g Cholesterin. Feste Fettsäuren = 0,786 g. Flüssige Fettsäure = Oelsäure 0,832 g.

3. Carcinoma pylori. 3,436 g. Substanz geben = 0,151 g. Cholesterin. Feste Säuren = 0,751 g. Flüssige Säuren = Oelsäure 1,425.

Aus diesen Bestimmungen ergibt sich, daß die hämolytisch wirkende Substanz der normalen Schleimhaut des Digestionstraktus und auch des Pankreas ebenfalls reich an Cholesterin- oder cholesterinartigen Verbindungen ist. Histogenetisch und entwickelungsgeschichtlich stimmt dieser Befund mit der Tatsache überein, daß das Hautfett beim Menschen und bei Tieren ebenfalls der Hauptmenge nach aus Cholesterinestern besteht. Cholesterin findet sich auch normalerweise konstant in den Fäces. Im Darmkanal findet ja auch im Hungerzustand eine Fettabsonderung statt, welches Fett aus der Darmwand stammt. Das Fäcescholesterin ist daher wenigstens zum Teil enterogenen Ursprungs. Ein anderer Teil desselben stammt aber aus der Galle. Normalerweise kommen auch immer kleine Mengen von Seife im Chylus vor. [1]) Es fragt sich, ob diese Vorgänge der Absonderung von Cholesterinkörpern und ihre Anwesenheit im Blut mit einer physiologischen Sekretion und Aufnahme von Cholesterinestern in das Blut im Zusammenhang stehen. Möglicherweise findet bei Reizzuständen der Darmschleimhaut eine vermehrte Bildung oder Absonderung dieser Substanzen statt und darauf ein gesteigerter Übergang von Seife in den Chylus und in das Blut. Bei einem in dieser Weise erfolgenden Anämisierungsvorgang würden sich also die pathologischen Verhältnisse einfach als das Resultat abnorm gesteigerter normaler physiologischer Vorgänge darstellen.

Man muß wohl annehmen, daß durch die Einwirkung der konstant im Serum in Form ihres Cholesterinesters vorhandenen Ölsäure auf die Erythrocyten auch normalerweise rote Blutkörperchen andauernd geschädigt werden und dann zugrunde gehen. Die chemische Schädigung, welche zu ihrem späteren Untergang führt, erfolgt inner

1) Hoppe-Seyler: Physiologische Chemie. S. 597. — Hammarsten: Physiologische Chemie. S. 212. 5. Aufl. 1904.

halb der Blutbahn in den Gefäßen. Ihre Auflösung und schließliche Zerstörung aber erfolgt in den blutbildenden Organen. Da sich nun aber die chemische Schädigung der Blutkörperchen auf mikroskopischem Wege nicht erkennen läßt, sondern nur erst die Verminderung ihrer Zahl nach erfolgter Zerstörung und Entfernung aus der Blutbahn, so ist der mikroskopische Blutbefund in den Anfangsstadien der Anämie zunächst nicht ausschlaggebend. Klinisch wichtig wäre dagegen die jeweilige quantitative Bestimmung der ungesättigten Fettsäuren im Blut (Serum).

Schließlich wollen wir darauf aufmerksam machen, daß unsere Ergebnisse geeignet erscheinen, die Rolle des Lecithins als hämolysatorischer „Aktivator“ auf rein chemischer Basis unserem Verständnis etwas näher zu bringen. Das Lecithin, welchem in den letzten Jahren aus praktisch-therapeutischen und wissenschaftlichen Gründen viel Aufmerksamkeit zuteil geworden ist, und welches besonders seitens der Hämatologen für die Erklärung der Hämolysevorgänge vielfach herangezogen worden ist[1]), enthält in seinem Molekül die an und für sich hämolysierende Ölsäure, und seine physikalischen Eigenschaften, unter welchen seine fettartigen hier in erster Linie in Betracht kommen, ermöglichen ihm den Eintritt in die Blutkörperchen. Es erscheint demnach höchst wahrscheinlich, daß bei der Anwendung des Lecithins als „Aktivator“ es sich tatsächlich um eine Wirkung der darin enthaltenen Ölsäure handelt. Lecithine, welche als Substituenten der Phosphorsäurehydroxyle nur gesättigte Fettsäuren enthalten, müßten demnach nicht „hämolytisch aktivierend“ wirken.

Von praktischer therapeutischer Bedeutung scheint uns auch die Tatsache, daß im Organismus des breiten Bandwurms ein lokalreizend wirkender Stoff vorkommt, welcher vielleicht die Resorption des die Blutkörperchen zerstörenden Körpers, der Ölsäure, wahrscheinlich aber dann auch die Resorption der zur Abtreibung des Bandwurms verabreichten Filixsäure begünstigt, wodurch dann die nicht selten beobachteten Vergiftungen durch Filixsäure bei Bandwurmkuren zustande kommen. Aus dem Nachweis der Ölsäure als einziges im Bothriocephalusorganismus vorkommendes hämolytisches Gift, ergibt sich in therapeutischer Richtung die Forderung, die Ölsäure im Darmkanal vor der Resorption in eine hämolytisch weniger wirksame oder unwirksame Verbindung überzuführen, was

1) Vgl. insbesondere die Arbeiten von Kyes, Kyes u. Sachs, Ehrlich u. A.

vielleicht durch Verabreichung von Glyzerin, welches durch Paarung mit der Ölsäure hämolytisch unwirksames Trioleïn, oder von Kalksalzen, welche unlösliche Kalkseifen liefern würden, erreicht werden könnte.

Darauf hinzielende Versuche wollen wir in nächster Zeit unternehmen.

Nachdem nun festgestellt war, daß die in dem Bothriocephaluslipoid an Cholesterin esterartig gebundene Ölsäure diejenige Substanz ist, auf welche außerhalb des Organismus im Reagenzglasversuche die hämolytische Wirkung allein zurückgeführt werden kann, fragte es sich, wie sich die Verhältnisse intra vitam, speziell im Organismus des Bothriocephaluswirtes gestalten. Insbesondere galt es die Frage zu beantworten, ob die Cholesterinester der Fettsäuren vom Darm aus resorbiert werden und in welcher Weise und Form die Blutkörperchen zerstörende Substanz in das Blut gelangt.

Das Vorkommen von Cholesterinfettsäureestern (Palmitin-, Stearin- und Ölsäure) in kleinen Mengen im Serum unter normalen Verhältnissen ist für das Pferdeblut und das Rinderblut durch die Untersuchungen von Hürthle[1]) nachgewiesen.

Wir haben uns zunächst davon überzeugt, daß bei der Verfütterung von Cholesterinölsäureester, welchen wir zu diesem Zwecke nach Hürthle's Angaben auf synthetischem Wege darstellten, und dessen hämolytische Wirkung im Reagensglas bei 37° derjenigen der Olsäure annähernd gleich kam, aus diesem das Cholesterin im Organismus des Hundes nicht oder nur in sehr geringer Menge vom Darm aus in das Blut übergeht. Wir fanden in den während 5 Tagen gesammelten und sofort auf dem Wasserbad getrockneten, mittelst Karmin abgegrenzten Faeces eines zirka 12,3 kg schweren Hundes, dessen täglich gereichtes Futter aus 350 g Fleisch, 200 g Brod und 500 ccm Fleischbrühe bestand, die Cholesterinmenge gegenüber einer ebenfalls 5 tägigen Normalperiode ohne Cholesterinölsäureesterzufuhr vermehrt, während die Menge der Fettsäuren im Kothe in beiden Perioden fast die gleiche blieb.

Daß aber, wenigstens beim Hunde, vom Darm aus die hämolytisch wirkende Ölsäure in das Blut gelangt und dort zur Zerstörung der roten Blutkörperchen führt, lehrt einwandfrei folgender Versuch:

---

1) Hürthle, Zeitschrift f. physiolog. Chemie. Band 21, S. 331, 1896.

Einem zirka 12 kg schweren Hunde wurde etwa 3 g Bothriocephaluslipoid in 0,5 Liter Milch per Sonde in den Magen eingeführt. Nach 3 Stunden wurde in Äther-Morphinnarkose eine Ductus Thoracicusfistel angelegt. Innerhalb 5 Stunden wurden zirka 70 g Chylus gesammelt. Der Chylus war von schwach rötlichgelber Farbe und koagulierte unter Bildung von Häutchen nebst den gewöhnlichen Gerinnseln. Die Prüfung auf hämolytische Wirkung fiel positiv aus, sowohl mit Pferde- wie auch mit Hundeblutkörperchen. So zeigten 15 Tropfen Chylus in 2 ccm 0,9 Proz. NaCl Lösung mit 10 ccm 2 Proz. Hundeblutkörperchenaufschwemmung emulgiert, innerhalb 4 Stunden deutliche Hämolyse. Bei größeren Dosen trat die Hämolyse sowohl schneller als stärker hervor. Noch viel deutlicher fiel aber die Hämolyse aus, als durch Alkohol-Ätherfällung das Eiweiß vom Chylus entfernt wurde. 2,0 ccm Chylus wurden in dieser Weise gefällt. Die Fällung wurde nochmals mit Alkohol und Äther geschüttelt und die alkoholisch-ätherischen Auszüge eingedampft. Der Rückstand wurde nach dem Trocknen mit wenig 0,9 Proz. NaCl-Lösung emulgiert. 10 ccm der genannten Hundeblutaufschwemmung wurden durch Zusatz dieser Emulsion innerhalb 2 Stunden (37° C.) fast total hämolysiert.

Die Analyse des Chylus wurde folgendermaßen ausgeführt:

Durch Zusatz des etwa zweifachen Volumens (50 Proz.) Alkohol und danach der mehrfachen Menge Äther werden zunächst Eiweiß und andere Stoffe gefällt und durch Filtration entfernt. Die Fällung wird zur Entfernung von Neutralfett mit Petroläther extrahiert, sodann in mit alkoholischer HCl schwach angesäuerten Alkohol gebracht und darin 2 Stunden bei gelinder Wärme stehen gelassen. Nach Ablauf der genannten Zeit wird filtriert. Das klare Filtrat wird mit destilliertem Wasser versetzt, wobei eine weißliche Trübung entsteht. Freie Fettsäuren setzen sich an der Oberfläche der Flüssigkeit ab. Diese wird nun im Scheidetrichter mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleiben freie Fettsäuren als Rückstand.

Das nach der ersten Fällung mit Alkohol-Äther erhaltene Filtrat wird eingedampft, bis etwa aller Äther entfernt ist, wobei die massenhafte Bildung von großen irrideszierenden Blasen (Seifenblasen) an der Oberfläche auffällt. Nach Wasserzugabe im Scheidetrichter wird dann mehrmals mit Petroläther ausgeschüttelt. Diese Petrolätherauszüge werden alle mit den früheren, von der Fällung erhaltenen vereinigt. Nach dem Abdestillieren des Petroläthers wird der Rückstand getrocknet, nochmals in reinem trocknen

Äther gelöst und im Exsiccator getrocknet. Auf diese Weise wurden erhalten 0,571 g Neutralfett. Nach der Petrolätherbehandlung wird das Filtrat mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wodurch eine weißliche Trübung entsteht, und dann mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Der Äther hinterläßt beim Abdestillieren einen Rückstand, dessen Menge etwa derjenigen des von der ersten Fällung nach der Säurebehandlung erhaltenen gleich ist. Die vereinigten aus präformierten Seifen erhaltenen freien Fettsäuren werden im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Ihr Gewicht betrug 0,628 g.

Das Neutralfett hämolysiert nicht, die freien Fettsäuren dagegen intensiv. Die letzteren sind etwas bräunlich gefärbt, bei Zimmertemperatur halb fest und bestehen zum größten Teil aus Ölsäure.

Cholesterin konnten wir im Chylus nicht nachweisen.

Der Versuch ergab das nach den bisherigen Anschauungen unerwartete Resultat, daß in den Chylus große Mengen von Seifen übergehen. Mehr als die Hälfte der resorbierten Fettsubstanzen wurde hier in Form ihrer Seifen gefunden. Dies entspricht auch den von Tallqvist früher gemachten Beobachtungen an Kaninchen. Auch bei diesen Tieren wurde nach Verfütterung von Emulsionen des Bandwurmlipoids fettarmer opaleszierend-wässeriger Chylus mit hämolytischen Eigenschaften in der großen abdominalen Chyluszisterne gefunden.[1]) Es kann dies Ergebnis nur so erklärt werden, daß die Cholesterinester im Digestionskanal gespalten werden und die freien Säuren sich dann mit Alkali verbinden und in Form ihrer Seifen resorbiert werden; das Cholesterin aber geht unverändert durch den Darm und wird mit den Fäces ausgeschieden. Handelt es sich dabei um Ölsäure, so kommt darauf die blutschädigende Wirkung des ölsauren Natriums im Blute zustande.

Mit früheren Anschauungen über Fettresorption steht diese neue Tatsache nicht im Einklang. Sowohl bei Verfütterung von Seifen wie von freien Fettsäuren soll eine Vermehrung von diesen im Chylus nicht eintreten. Es findet wohl eine Resorption statt, in der Darmwand soll hierbei jedoch erst eine Paarung mit Glyzerin erfolgen, und in den Chylus und das Blut treten darum nur Neutralfette über. Inwieweit eine Resorption in den Blutgefäßen des Darmkanals selbst erfolgt und in welcher Weise dies geschieht, entzieht sich der direkten Beobachtung. Bis auf weiteres bleibt es dahingestellt, ob wie bei unseren Versuchen die Gegenwart großer Cholesterinmengen oder andere Umstände den

1) Tallqvist, loc. cit. S. 524 bis 525.

von uns hier beobachteten, prinzipiell und praktisch interessanten und bedeutungsvollen Vorgang bedingen. Ob besondere lokale Reizzustände der Darmschleimhaut hierbei mitspielen, kann vorläufig nicht entschieden werden. Jedenfalls wäre es in solchem Falle noch verständlicher, daß in der Bothriocephalusanämie des Menschen, wo die Reizwirkung des Eiweißanteils der zerfallenden Wurmproglottiden in Betracht kommen kann, ein vermehrter Übergang von hämolytisch wirkender Ölsäureseife in den Chylus und vielleicht direkt in die Blutkapillaren stattfindet. Die theoretischen Erwägungen, zu denen unsere Ergebnisse Veranlassung geben und die vielleicht praktisch belangvolle Frage, ob diese beobachtete Seifenbildung und Resorption durch Glyzerinzufuhr verhindert werden kann, wollen wir hier nicht besprechen.

Wir hoffen die Untersuchungen binnen kurzem fortsetzen zu können und dann sicher festzustellen, ob etwa in dem Bothriocephaluslipoid eine Substanz enthalten ist, welche die Synthese der Neutralfette in der Darmwand verhindert, oder ob vielleicht bestehender Mangel an Glyzerin die Ursache der Nichtbildung von Neutralfett ist.

Als Anhaltspunkt für die Entscheidung dieser Fragen können wir aber heute schon die Ergebnisse eines Versuches mitteilen, welche entschieden für die letztere Annahme sprechen.

Einem 15 kg schweren Hunde wurde am

2. Juli,	10.50 Uhr morgens,	5,0 g freie Ölsäure		mit Milch gemischt per Sonde in den Magen gebracht.
	4.30 „ nachm.,	5,0 „ „ „		
3. „	10.35 „ morgens,	10,0 „ „ „		
	5.55 „ nachm.,	10,0 „ „ „		

In der Nacht vom 3. auf den 4. Juli starker Durchfall.

4. Juli,	4.45 Uhr,	10,0 g	Ölsäure in Milch per os,
5. „	4.50 „	11,0 „	„ „ „ „ „
6. „	8.30 „	20,0 „	„ „ „ „ „
	9.30 „	2,00 „	Chloralhydrat subcutan,
	10.00 „	1,00 „	„ „

Es wurde nun unter Äthernarkose der Ductus thoracicus frei präpariert und in diesen eine Canüle eingeführt, aus welcher innerhalb 4½ Stunden 110 g Chylus ausflossen. Sodann wurde das Tier aus der Carotis entblutet und das gesammelte Blut mit 0,9 prozentiger Kochsalzlösung vermischt.

Der aus dem Ductus thoracicus gesammelte Chylus wurde

zunächst auf dem Wasserbade eingeengt und dann im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur entwässert, der Trockenrückstand fein zerrieben und nun im Soxhletschen Extraktionsapparat mittelst Äther das Neutralfett extrahiert. Die Menge des nach zweitägigem Extrahieren erhaltenen Neutralfettes betrug 0.45 g.

Der vom Neutralfett befreite Rückstand wurde dann in schwefelsäurehaltigem Alkohol von 96 Proz. gebracht, nach längerem Stehen in diesem schließlich noch darin auf etwa 70° erwärmt und dann die noch heiße alkoholische Flüssigkeit vom Ungelösten abfiltriert. Beim Eingießen des Filtrates in viel Wasser erfolgte eine starke Trübung. Der ausgeschiedene Stoff löste sich beim Ausschütteln der Flüssigkeit mit Äther spielend in diesem. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine gelb gefärbte ölige Flüssigkeit, die sich bei genauerer Untersuchung als Ölsäure erwies und im Reagensglase Hundeblut auch stark hämolysierte. Ihre Menge betrug 1,28 g.

Das mit 0,9prozentiger Kochsalzlösung verdünnte Blut wurde auf dem Wasserbade erhitzt, vom geronnenen Eiweiß abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und im Vacuumexsiccator über Schwefelsäure scharf getrocknet, fein verrieben und dann im Soxhletschen Apparat mit Äther erschöpft. Die Menge des auf diese Weise erhaltenen Neutralfettes betrug 0,66 g.

Aus dem mit Äther erschöpften Rückstand wurden durch Behandlung mit schwefelsäurehaltigem 96prozentigen Alkohol ganz wie bei der Gewinnung der Ölsäure aus dem Chylustrockenrückstand 0,42 g Ölsäure erhalten.

Aus diesem Versuche ergibt sich, daß auch unter normalen physiologischen Bedingungen, wenigstens beim Hunde, Ölsäure oder ölsaures Natrium vom Darme aus zur Resorption gelangt. Vielleicht erfährt bei Reizzuständen des Darmes (vgl. oben S. 380) die Resorbierbarkeit der Ölsäure eine Steigerung, so daß größere Mengen der blutschädigenden Säure in das Blut gelangen. Die nächste Aufgabe wird sein, die Wirkungen der Ölsäure bei fortgesetzter Verfütterung größerer oder kleinerer Mengen derselben zu studieren.

Die hämolysierende und anämisierende Wirkung des Cholesterinölsäureesters vom Darmkanal aus wird jedenfalls durch eine Spaltung und vermehrte Resorption der hierbei entstehenden Ölsäureseifen erklärt. Was nun das schließliche Schicksal dieser Seifen nach erfolgter Resorption ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

XXIV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Wien.

Über den Wirkungsmechanismus der salinischen Abführmittel.

Von

Dr. Theodor Frankl.

Die Wirkung der Purgantien im allgemeinen, und der salinen Cathartica im besonderen, sind schon vielfach Gegenstand der lebhaftesten und einander widersprechenden Erörterungen gewesen.

Die erste wissenschaftliche Erklärung über die Wirkung der salinischen Abführmittel gaben Poiseuille[1]) und Liebig[2]), nach deren Ansicht die abführenden Salze durch osmotische Wasserentziehung eine Transsudation aus dem Blute in den Darm veranlassen.

Diese Theorie wurde von Aubert[3]) widerlegt, indem er zeigte, daß die Konzentration der Salzlösungen für die Wirkung gleichgültig ist, und daß für die Abführwirkung nur die Quantität des einverleibten Salzes von Belang sei. Da er auf experimentellem Wege auch eine abführende Wirkung eines in die Blutbahn gebrachten Salzes erzielte, nahm er an, daß die abführende Wirkung des Glaubersalzes nach seinem Übergange in das Blut durch eine spezifische Erregung der Darmnerven und Beschleunigung der Peristaltik zustande kommt. Aubert stützt jedoch seine Theorie auf einen einzigen Versuch an einem alten Pferde, dem er fünf Unzen Glaubersalz in die Blutbahn injizierte mit dem Erfolg, daß Abführen eintrat.

1) Poiseuille: Recherch. expériment. sur les mouvements des liquides dans les tubes des petites diamètres. Paris 1828.

2) Liebig: Untersuchungen über die Mineralquellen zu Soden und Bemerkungen über die Wirkungen der Salze auf den Organismus. Wiesbaden 1839.

3) Aubert: Zeitschrift für rationelle Medizin. 2. Reihe. 1852.



Buchheim[1]) und Wagner[2]) bestätigten zwar die Resultate Auberts betreffs der Unabhängigkeit der Wirkung von der Verdünnung der verabreichten Lösung, stellten jedoch durch Versuche fest, daß das Glaubersalz infolge der langsamen Resorption sein Lösungswasser im Darme zurückhält und in dieser Weise die Eindickung des Darminhaltes verhindert, so daß dieser in flüssigem Zustande entleert wird.

Ganz neue Momente für die vorliegende Frage wurden durch die Untersuchungen von Colin[3]), Moreau[4]), Lauder Brunton[5]), Brieger[6]), Böttger[7]), Vulpian[8]) und Leubuscher[9]) gewonnen, die in isolierte Darmschlingen Glaubersalz injizierten und nach einiger Zeit eine Ansammlung von Flüssigkeit in diesen Schlingen beobachteten.

Die kritischen Untersuchungen endlich von Matthew Hay[10]) ergaben, daß die angesammelte Flüssigkeit im Darme kein Transsudat, sondern ein wahrer succus entericus ist, welcher durch die sekretionsanregende Wirkung des eingeführten Salzes von der Darmschleimhaut abgeschieden wird. Die Absorption der sezernierten Flüssigkeit wird durch die geringe Diffusionsfähigkeit des Salzes verhindert, so daß die angesammelte Flüssigkeit teils „nach gewöhnlichen dynamischen Gesetzen“, teils durch leichte peristaltische Bewegungen bis zum Rektum gelangt und zum Purgieren führt. Ferner wies Hay nach, daß die Konzentration der Salzlösung für die Größe des Wasserverlustes, den das Blut erleidet, von Bedeutung sei. Diese Versuche führte Hay an Tieren aus, denen einige Tage vor der Darreichung des Salzes Wasser und flüssige Nahrung entzogen waren, um den Darm vollständig frei von Flüssigkeiten zu machen. Gab Hay diesen Tieren Glaubersalz statt in Lösung in Substanz, so trat nach einer Gabe, die in Form einer Lösung sicher wirksam ist, überhaupt keine Darmentleerung ein. Das Ausbleiben

---

1) Buchheim: Archiv für physiologische Heilkunde Bd. 13. 1854.

2) Wagner: De effectu natrii sulfurici Dorpat 1853.

3) Colin: Physiologie comparée. 1854.

4) Moreau: Archiv général d. médecine. 1870.

5) Brunton: Practitioner, vol. XII. 1874.

6) Brieger: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. VIII, 1878.

7) Böttger: Über die physiologische Wirkung der Abführmittel. Inaug. Dissertation. Halle 1874.

8) Vulpian: Gazette médicale. 1873.

9) Leubuscher: Virchows Archiv Bd. 104, 1886.

10) Matthew Hay: An experimental investigation of the physiological action of saline cathartics. Journal of Anat. and Physiol. vol. 16. 17. 1883.

der Durchfälle hat seine primäre Ursache nicht im Mangel an Flüssigkeit im Darme, sondern in der Konzentration des Blutes.

Während Hay die verhinderte Absorption der im Darme angesammelten Flüssigkeit ebenso wie Buchheim durch die geringe Diffusionsfähigkeit des Salzes erklärt, finden wir in einer Arbeit von George B. Wallace und Arthur R. Cushny[1]) Versuche beschrieben, nach denen die geringe Resorptionsfähigkeit und somit abführende Wirkung der Alkalisalze der Schwefel-Phosphor-Ferrocyanwasserstoffsäure, der Wein- und Zitronensäure usw. mit der Schwerlöslichkeit der entsprechenden Calciumsalze zusammenhinge. Ich möchte dazu bemerken, daß eine nicht zu konzentrierte Lösung des schwer resorbierbaren und kräftig laxierenden Ferrocyan-Kaliums mit Calciumsalzlösung ein sehr leicht lösliches Calciumferrocyanat bildet, während sich aus konzentrierten Lösungen und beim Erhitzen allerdings ein sehr schwer lösliches Doppelsalz (Kalium Calciumferrocyanat) abscheidet. Im Darm findet aber, wie auch aus meinen weiter unten mitgeteilten Versuchen zu schließen ist, diese Bildung nicht statt. —

Im Jahre 1903, 1904 und 1905 erschienen nun aus dem physiologischen Institute der kalifornischen Universität Berkeley mehrere Arbeiten von John Bruce Mac Callum[2]), die den Mechanismus der Wirkung der salinischen Abführmittel von einem ganz anderen Standpunkte zu erklären versuchten. Jacques Loeb[3]) hatte im Anschluß an seine Versuche über die Hervorrufung und Hemmung von rhythmischen Zuckungen der Skelettmuskeln durch Na, K, bzw. Ca-Ionen die Vermutung ausgesprochen, es möchte sich bei der Wirkung der Salina ebenfalls um Ionenwirkungen, d. h. um spezifische Erhöhung der Reizbarkeit der Muskeln oder Nerven des Darmes handeln. John Bruce Mac Callum unternahm daher auf seine Anregung die experimentelle Prüfung dieses Gedankens und kam zu folgenden Schlüssen:

1. Wenn Salze wie $BaCl_2$, Natriumcitrat, Natriumsulfat, NaF, $MgSO_4$, Natriumtartarat, Natriumoxalat, Natriumphosphat in den Magen eines Kaninchens gebracht werden, bewirken sie Abführen. Dieselbe Wirkung haben diese Salze, wenn sie unter die Haut oder in die Blutbahn eingeführt werden.

---

1) Wallace und Cushny: American Journal of Physiologie vol. 1. No. IV. On intestinal absorption and the saline cathartics 1898.

2) John Bruce Mac Callum: University of California publications Physiology vol. 1. Nr. 2, Nr. 20, Nr. 21 vol. 2. Nr. 5.

3) Pflügers Archiv Bd. 91. 1902.



2. Die eben genannten Salze wirken in doppelter Weise abführend; a) indem sie eine merkliche Vergrößerung der Sekretion von Flüssigkeit in das Darmlumen hervorrufen und b) indem sie die Peristaltik vermehren.

3. Die durch diese Salze hervorgerufenen Erscheinungen werden durch Calciumsalze gehemmt.

4. Versuche an ausgeschnittenen Darmschlingen beweisen, daß die salinischen Abführungsmittel nicht nur auf das Nervensystem wirken, sondern auch auf die Muskelfasern und das drüsige Gewebe des Darmes direkt oder durch Vermittlung des Plexus Auerbachi et Meissneri.

Mac Callum glaubt bewiesen zu haben, daß die salinischen Abführmittel nur dann wirken, wenn sie ins Blut absorbiert worden sind und zwar nicht deshalb, weil sie etwa nach Einspritzung unter die Haut oder ins Blut in den Darm abgesondert werden und dadurch vermehrte Sekretion veranlassen, wie dies schon von Headland[1]) und jüngt von Mendel und Thacher[2]) angenommen ward, sondern ganz unmittelbar als spezifische Erreger der Muskeln und Drüsen des Darmes; und zwar weil nach ihm die salinischen Lösungen viel schneller wirken, wenn sie ins Blut eingespritzt oder auf die peritoneale Oberfläche des Darmes gebracht, als wenn sie in das Lumen des Darmes eingeführt werden. Sonach glaubt Mac Callum die Richtigkeit der Theorie Loebs erwiesen zu haben.

Ich habe es unternommen, die von Loeb und Mac Callum neu aufgestellte Theorie auf ihre Richtigkeit zu prüfen.

I.

Aubert hat, wie ich schon hervorgehoben habe, behauptet, daß bei Einführung eines salinischen Abführmittels in die Blutbahn Purgieren eintritt und stützte diese Ansicht auf jenen einzigen an einem Pferde gemachten Versuch. Diese Ansicht wurde von einigen Autoren wie Claude Bernard[3]), Headland und Aguilhon[4]) übernommen, ohne auf ihre Richtigkeit geprüft zu werden. Dagegen finden wir bei anderen Forschern wie Buchheim[5]), Wagner[6]),

1) Headland: Action of Medicines, 4 th. ed 1867.
2) Mendel u. Thacher: Americ. Journal of Physiology vol. 11. Nr. 1 1904
3) Claude Bernard: Substances toxiques et médicamenteuses 1857.
4) Aguilhon: Gazette hebdom. 1879.
5) Buchheim: cit. oben S. 387.
6) Wagner: cit. oben S. 387.

Donders[1]), Vulpian[2]), Jolyet und Cahours[3]) die Angabe, daß Glaubersalz nie abführt, wenn es in die Blutbahn eingeführt wird, sondern daß es im Gegenteil Obstipation bewirkt. Hay[4]) beschäftigte sich ebenfalls mit dieser Frage und konnte die Resultate der letztgenannten Autoren nur bestätigen. Zu demselben Resultate wie Hay kam auch Leubuscher[5]) und in letzerer Zeit auch Meltzer und Auer[6]), welche nach subkutaner Applikation von $MgSO_4$ Lösungen, niemals eine laxierende Wirkung beobachten konnten.

Allen diesen Angaben gegenüber behauptet nun Mac Callum ein salinisches Abführmittel wirke in die Blutbahn injiziert abführend, indem es die Peristaltik vermehre und Sekretion von der Darmwand bewirke. Die vermehrte Peristaltik könne durch darauffolgende Injektion der äquivalenten Menge $CaCl_2$ gehemmt werden. Mac Callum experimentierte an kleinen Kaninchen, bei denen er nach der Injektion von 2 ccm $\frac{M}{8}$ Na_2SO_4 Lösung, d. i. 2 ccm einer 1·8proz. Lösung oder 0·036 Na_2SO_4 die oben bezeichneten Erscheinungen gesehen hat.

Ich ging zunächst an die Nachprüfung dieser Angaben. Bis auf wenige Ausnahmen wurden die Versuchstiere immer auf eine bestimmte Kost von Brot und Wasser gesetzt, weil bei dieser Nahrung durch die einverleibten Salze am leichtesten Abführen erreicht wird. Die Tiere wurden vor jedem Versuche einige Tage genau beobachet und besonders darauf geachtet, daß sie normale Entleerungen hatten. Einem großen Kaninchen (2450 g) injizierte ich in die Ohrvene 2 ccm einer $\frac{M}{8}$ Na_2SO_4 Lösung, außerdem einer Katze 4 ccm und einem Hunde 6 ccm derselben Lösung in die Jugularvene und beobachtete die Kotentleerungen dieser Tiere, die sich nach Mac Callums Angaben in der ersten oder zweiten Stunde nach der Injektion des Salzes einstellen sollten. Bei meinen Versuchen konnte ich bei dem Kaninchen erst nach 5 Stunden die Entleerung von wenigen festen Knollen beobachteten, während ich bei der Katze und dem Hunde überhaupt kein Abführen, auch nicht den nächsten Tag konstatieren konnte.

Die jetzt zu beschreibenden Versuche waren ebenfalls Kontroll-

---

1) Donders: Physiologie des Menschen. Leipzig 1859. Cit. nach Hay.
2) Vulpian: Gazette médicale 1873. Cit. nach Hay.
3) Jolyet u. Cahours; Archives de physiologie 1869. Cit. nach Hay.
4) Hay: cit. oben S. 387.
5) Leubuscher: cit. oben S. 387.
6) Meltzer u. Auer: Americ. Journal of Physiology XIV. 1905.

versuche, die in der Weise, wie Hay es getan hat, mit großen wasserbindenden Mengen angestellt wurden.

Einer ganzen Reihe von Tieren — Kaninchen, Katzen und Hunden — injizierte ich 50 ccm einer 10proz. Na_2SO_4 Lösung in die Vena jugularis oder saphena. Die Tiere vertrugen den Eingriff, der immer eine Stunde dauerte, bis die Salzlösung eingeflossen war, sehr gut, wurden nach vollendeter Operation in Käfige gesetzt und ihre Kotentleerungen beobachtet. Bis auf wenige Ausnahmen entleerten die Versuchstiere erst den zweiten Tag nach der Operation harte, kleine Knollen und erst am dritten Tage bekamen die Tiere wieder ihre normalen Kotentleerungen.

Aus diesen Versuchen kann ich entnehmen, daß weder ganz geringe, nicht osmotisch wirkende, noch große wasserbindende Mengen Glaubersalz in die Blutbahn eingeführt, abführend wirken, sondern im Gegenteil Obstipation bewirken.

Um festzustellen, ob die Art der Kost auf den Erfolg von Einfluß ist, machte ich dieselben Versuche an Tieren, die mit ihrer gewöhnlichen Kost gefüttert wurden.

Versuche 1. Dezember 1905.

Kaninchen (Gewicht 2300 gr) gefüttert mit Rüben und Kraut.
Katze (Gewicht 2750 gr) } Kost:
Hund („ 7200 gr) } Fleisch, Brot.

Allen drei Tieren wurden nachmittags gegen 4 h in die vena jugularis 50 ccm einer 10% Na_2SO_4 Lösung injiciert. Die Injektion wurde bei allen gleichzeitig gemacht und war nach einer Stunde beendet. Die Tiere wurden in Käfige gegeben und die darauffolgenden Tage beobachtet.

2. Dezember 1905 morgens.

Kaninchen, Katze	Hund
keine Kothentleerung.	1 harter Knollen.

3. XII.
Sämtliche Tiere entleeren ganz harte Faeces.
4. XII.
Faeces normal.

Aus diesen Versuchen kann ich entnehmen, daß in die Blutbahn injiziertes Glaubersalz bei jeder beliebigen Kost ebenfalls Obstipation bewirkt.

Wenn ich nun auf intravenöse Injektion von Glaubersalz entgegen den Beobachtungen von Mac Callum keine Abführwirkung gesehen habe, so blieb zu prüfen, ob die intravenöse Injektion nicht vielleicht doch auf die Peristaltik erregend wirkt, aber vielleicht nur



ganz vorübergehend, da Mac Callum hierüber allein ganz bestimmte Beobachtungen angibt. Bei den ersten Versuchen hielt ich die Versuchsanordnung Mac Callums ein. Es wurden Kaninchen von durchschnittlich 1500 g Gewicht gebraucht. Dem Tiere wurden vor dem Versuche 4—5 ccm einer 1 proz. Morphiumlösung subkutan injiziert, hierauf wurde das Abdomen geöffnet und die sich vorwälzenden Därme unter einem Glassturz beobachtet. In die Vena jugularis wurden 2 ccm einer $\frac{M}{8}$ Na_2SO_4 Lösung injiziert und der Darm beobachtet. Diesen Versuch wiederholte ich einigemal, konnte jedoch nur einmal bei einem kleinen Kaninchen nach der Injektion von Glaubersalz verstärkte Peristaltik sehen, die aber nach $1^1/_2$ Minuten wieder verschwand. Die Darmperistaltik eines Kaninchens ist an und für sich sehr lebhaft, und ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich annehme, daß Mac Callum eine zufällig vergrößerte peristaltische Welle der Wirkung der injizierten Salzlösung zuschrieb. Weiter ist zu berücksichtigen, daß diese Versuchsanordnung unsichere Resultate gibt, da der Darm unter dem Einflusse der atmosphärischen Luft sehr bald austrocknet, und weil die Tiere sehr häufig zu pressen beginnen, so daß sich der ganze Darm vor die Bauchwand vordrängt, und man aus den sich einstellenden peristaltischen Bewegungen keine Schlüsse ziehen kann.

Um die Mängel dieser Versuchsanordnung zu umgehen, wurde die von Sanders und Nothnagel zu ihren Versuchen über normale Darmtätigkeit benutzte Methode verwendet, die Beobachtung des Darmes im warmen Kochsalzbade.

Ein Hund (8 kg Gewicht) mit Billrothmischung narkotisiert, wurde mit dem Brett, an dem er angebunden war, in eine große Wanne gelegt, die mit physiologischer Kochsalzlösung von 35° C Temperatur gefüllt war Die vena jugularis wurde auspräpariert, eine mit einer Bürette in Verbindung stehende Canüle eingeführt und erst jetzt das Abdomen des Hundes geöffnet. Gleich darauf begann ich mit der Injektion von 50 ccm einer 10% Na_2SO_4 Lösung. Nach der Injektion von beiläufig 15 ccm sah man plötzlich eine ruckartige Verstärkung der Peristaltik die nach einigen Sekunden wieder verschwand. Beim Einfließen der zweiten 15 ccm wiederholten sich dieselben Erscheinungen. Bald darauf mußte der Versuch beendet werden, da die sich rasch trübende Kochsalzlösung eine genauere Beobachtung der peristaltischen Bewegungen unmöglich machte.

Um die immerhin vielleicht hemmende Wirkung des Narkotikums auszuschließen, wiederholte ich den Versuch am decerebrierten Tiere in folgender Weise:

Versuch 20. Februar 1906.

Hund, 8200 gr Gewicht, seit 4 Tagen mit Brot und Wasser gefüttert. Das Tier wurde zuerst mit Billrothmischung narkotisiert. In die Trachea eine Canüle eingeführt, die Carotiden unterbunden und künstliche Atmung eingeleitet. Nun wurde das Schädeldach freigelegt, trepaniert und das Großhirn von den Basalganglien getrennt. Das Tier wurde nun in aufrechter Stellung durch zwei in die Rückenhaut eingeschraubte Klemmen an einem horizontalen Stativ aufgehängt. Unter das Abdomen wurde ein gläsernes Gefäß mit physiologischer Kochsalzlösung von 37° C aufgestellt. Nachdem in die vena saphena eine Canüle eingeführt war, die mit einer mit 50 ccm einer 10% Na_2SO_4 Lösung gefüllten Bürette in Verbindung stand, wurde das Abdomen geöffnet. Der sich vorwälzende Darm kam vollständig in die Flüssigkeit zu liegen und die Peristaltik desselben konnte durch die Wände des Gefäßes beobachtet werden. Nachdem längere Zeit seit der Narkose verflossen war, wurde nun mit der Injektion begonnen, im ganzen 50 ccm einer 10% Na_2SO_4 Lösung injiciert. Zuerst ließ ich 12 ccm der Lösung einfließen. Es trat deutlich sichtbare Verstärkung der Peristaltik ein, die aber nur wenige Sekunden anhielt und bald wieder verschwand. Nach etwa 10 Minuten wurden weitere 10 ccm injiciert. Abermals ruckartige Verstärkung der Peristaltik die zwar etwas länger anhielt, nach 1½ Minuten jedoch in normale überging. Diese kurzandauerde Verstärkung der Peristaltik konnte ich immer nach der Injektion von 10 ccm der Lösung beobachten.

Während des ganzen Versuches war die Herztätigkeit normal. Nachdem die ganze Flüssigkeitsmenge injiciert worden war, wurde der Versuch beendet. Im Verdauungskanale fand ich nur spärliche Flocken dicken zähen Schleimes.

Die Vorteile der von mir gewählten Versuchsanordnung sind Ausschaltung der Narkose und eine sehr bequeme Beobachtung des in annähernd natürlicher Lage schwimmenden Darms in der bei eintretender Trübung jederzeit leicht zu erneuernden Flüssigkeit des untergehaltenen Gefäßes.

Auf Grund all dieser Versuche glaube ich annehmen zu dürfen, daß in die Blutbahn eingeführtes Glaubersalz die Peristaltik zwar auf ganz kurze Zeit verstärkt, jedoch keinen nachhaltigen Einfluß auf die Peristaltik ausübt, geschweige denn Abführen verursacht.

II.

Loeb und Mac Callum sind der Ansicht, es handle sich bei der Wirkung der salinischen Abführmittel um spezifische Ionenwirkung und glauben ihre Annahme damit bestätigt zu haben, daß die durch diese Salze hervorgerufenen Veränderungen (vermehrte Peristaltik und Sekretion) durch gleichzeitige Anwendung entsprechender Mengen von Calciumsalzen gehemmt werden. Die peristaltik- und

sekretionsanregende Kraft der salinen Purgantien, sowie die Hemmung ihrer Wirkung durch Calciumsalze sah Mac Callum bei seinen Versuchen, wenn 'er die Salzlösungen intravenös und subkutan injizierte und auch, wenn er den Darm von außen mit den entsprechenden Lösungen bepinselte. Ich wiederholte diese Versuche mit Bepinselung der Darmschlingen und konnte die von Mac Callum beschriebenen, übrigens aber immer rasch, nach wenigen Sekunden, vorübergehenden Erscheinungen, insbesondere den dabei tatsächlich bemerkbaren Antagonismus der Natron- und der Calciumsalze bestätigen.

Ich wollte mich nun davon überzeugen, welche Wirkung größere, in die Blutbahn eingeführte, sowie innerlich verabreichte Calciummengen auf die Kotentleerungen eines Tieres ausüben.

Versuch 22. Januar 1906.

Katze (2500 gr) gefüttert mit Brot und Wasser seit vier Tagen. Es wurden in die vena jugularis 50 ccm einer $\frac{M}{16}$ $CaCl_2$ Lösung injiciert. Stärkere Lösungen vertrugen die Tiere nicht, denn es trat nach der Injektion von einigen ccm unter allgemeinen Krämpfen Herzstillstand ein.

Beginn der Injektion 4 h 7
Ende " " 5 h 45

Nach dem Versuche war die Katze etwas benommen, erholte sich jedoch bald,

23. I. Keine Kothentleerung
23. I. " "
25. I. sehr harte Faeces
26. I. Faeces normal.

Innerlich verabreichte ich bei einer Katze von annähernd demselben Gewicht 4 g Calciumchlorid als 10proz. Lösung, bei einem anderen Versuche als 20proz. Lösung und beobachtete eine fast drei Tage anhaltende Obstipation.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß in die Blutbahn injiziertes, sowie innerlich verabreichtes Chlorcalcium ebenfalls und vielleicht noch stärker obstipierend wirkt als intravenös injizierte salinische Abführmittel. Der Wirkungsmodus ist hier aber jedenfalls ein ganz anderer, kann nicht wie bei jenen Salzlösungen auf Wasserentziehung beruhen, da die intravenös verabreichte Lösung hypotonisch war und die Menge des injizierten $CaCl_2$ nur 0,35 g betrug; hier kann an einer eigenartigen Wirkung nicht gezweifelt werden.

Würde es sich nun bei der abführenden Wirkung, wie Loeb und Mac Callum annehmen, um Ionenwirkung handeln, müßte bei

innerer Verabreichung einer sicher abführend wirkenden Dosis des Purgativum und bei darauffolgender Verabreichung eines Calciumsalzes, Hemmung der Wirkung des Abführmittels eintreten.

Von dieser Voraussetzung ausgehend, stellte ich zunächst folgende Versuche an:

Versuch 17. Januar 1906.

Hund (7600 g). Seit 4 Tagen mit Brot und Wasser gefüttert. Hungert seit 24 Stunden.[1]) Die in den letzten Tagen vor dem Versuche entleerten Kotmassen waren vollständig normal.

4 h 30 wurde die zum Purgieren sicher wirkende Dosis von 15 g Natriumsulfat als 5proz. Lösung durch einen Katheter in den Magen des Tieres eingegossen.

Eine halbe Stunde später wurde die aequivalente Menge $Ca\,Cl_2$ (10,2 gr) als 5% Lösung ebenfalls per os verabreicht.

10 h abends entleert der Hund wenige feste Faecesklumpen.

18. I. 1906 gleichfalls fester, harter Koth.

Oft vertrugen die Hunde die eingeführten Salzlösungen nicht und erbrachen sie. Selbstverständlich habe ich meine Schlüsse nur aus solchen Versuchen gezogen, in denen die eingeführten Flüssigkeitsmengen ohne Erbrechen von den Tieren beibehalten wurden; solcher wohl gelungenen, stets an vorher unbenutzten Hunden ausgeführten und vom jedesmal gleichen Erfolg begleiteten Versuchen habe ich vier; die hemmende Wirkung des Calciumsalzes ist danach unbestreitbar, was also der Loeb-Mac Callumschen Theorie ganz entsprechen würde.

Hinge nun aber, wie Loeb-Mac Callum es wollen, die hemmende Wirkung der Calciumsalze gegenüber den Abführmitteln von ihrer spezifischen Ionenwirkung auf das Nervensystem, die Muskulatur und Drüsen des Darmes ab, so müßte auch intravenös injiziertes Calcium das per os verabreichte salinische Abführmittel in seiner Wirkung hemmen.

Versuch 31. Januar.

Katze (2750 gr) Gefüttert seit 4 Tagen mit Brot und Wasser, hungert seit 24 Stunden.

3 h 45 N. M. per os die für eine Katze sicher abführend wirkende Dosis von 10 gr Na_2SO_4 als 5% Lösung verabreicht.

1) Bei allen diesen Versuchen, bei welchen Salzlösungen innerlich verabreicht wurden, ließ ich die Tiere durch 18—24 Stunden vor dem Versuche und auch einige Stunden nach Verabreichung des Salzes hungern, um in allen Versuchen gleichartige Bedingungen zu schaffen.



4 h 10 N. M. mit der intravenösen Injektion von 50 ccm einer $\frac{M}{16}$ $CaCl_2$ Lösung begonnen.

5 h 25 N. M. dieselbe beendet.

7 h abends ein ausgiebiger ganz dünnflüssiger Kot.

1. II. Dünnflüssige Faeces.

2. II. Kein Kot.

3. II. Normale Kotentleerungen.

Das unzweideutige Ergebnis dieses Versuches entscheidet gegen jene im Mac Callumschen Sinne gegebene Interpretation und führt zurück zu der ohnehin zunächstliegenden einfach chemischen Erklärung: kommen Glaubersalz und $CaCl_2$ in annähernd äquimolekularen Mengen im Darme zusammen, so entstehen der Hauptmenge nach $CaSO_4$ und NaCl, das eine zu wenig wasserlöslich, das andere zu leicht absorbierbar, um abführend zu wirken.

Da nun aber nach Rüdels [1]) und Reys [2]) Untersuchungen intravenös injiziertes Calciumsalz in den Darm ausgeschieden wird, so müßte es die Wirkung des innerlich beigebrachten Na_2SO_4 ebenfalls chemisch hemmen, wenn es so in genügend großen Mengen könnte beigebracht werden; in unserem Versuche aber konnte nicht mehr als 0.35 g $CaCl_2$ injiziert werden, während zur vollständigen Sättigung von 10 g Glaubersalz das 20fache nötig gewesen wäre; hier mußte der hemmende Erfolg also ausbleiben.

Als Probe für diese Erklärung habe ich endlich die folgenden, in gewissem Sinne komplementären Versuche gemacht; ich wählte als abführende „Salina" statt des mit $CaCl_2$ ein schwer lösliches Salz bildenden Sulfats den Mannit und das Ferrocyankalium. Durch Vorversuche stellte ich für Mannit 8 g, für Ferrocyankalium 6 g als die bei Katzen sicher abführende Dosis fest und kombinierte sie dann, entsprechend den früher angeführten Glaubersalz — $CaCl_2$ Versuchen, mit $CaCl_2$.

Versuch 22. Februar 1906.

Katze (1600 g Gewicht). Gefüttert mit Brot und Wasser seit 4 Tagen.

5 h 45 N. M. per os die sicher abführende Dosis von 8.0 g Mannit als 5 proz. Lösung.

6 h 15 N. M. wurde die etwa 10 g Glaubersalz äquivalente Menge kristallisiertes Calciumchlorid (4 g) als 10 proz. Lösung verabreicht. Die Katze vertrug die Lösungen ohne zu erbrechen.

---

1) Rüdel: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XXXIII.

2) Rey: Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. XXXV.

8 h 30 p. m. entleerte die Katze einen wässerigen Kot. In der Nacht und auch am nächsten Tage entleerte die Katze einigemal wässrige Faeces.

Der zweite Versuch (9. März 1906) wurde ebenfalls an einer Katze gemacht. Dieselbe Versuchsanordnung mit dem Unterschiede, daß statt Mannit die sicher abführende Dosis Ferrocyankalium (6 g) als 5proz. Lösung angewendet wurde.

Trotzdem die Menge von 4 g Calciumchlorid eine halbe Stunde nach Verabreichung des Ferrocyankaliums in den Magen injiziert wurde, hatte das Tier dennoch während der Nacht einige wässrige Entleerungen.

Diese Versuche zeigen, daß das Calcium bei Anwendung von Mannit oder Ferrocyankalium seine ihm von Loeb-Mac Callum zugeschriebene Hemmung nicht ausübt. Gegenüber Na_2SO_4 wirkt es zwar hemmend, aber nur in äquivalenter Menge, also nicht spezifisch.

Nachdem durch diese Versuche die Frage nach dem Wesen der Abführwirkung der salinischen Purgantien und ihrer „Hemmung" durch Kalksalze in einem von der Loeb-Mac Callumschen Theorie ganz abweichenden, übrigens aber ohne weiteres verständlichen Sinne aufgeklärt war, wünschte ich mich durch den Augenschein zu überzeugen, ob überhaupt bei innerlicher Darreichung von Glaubersalz die von Mac Callum angenommene Wirkung — Peristaltik und Sekretion — eintritt. Zu dem Behufe stellte ich folgenden Versuch an:

Versuch 15. März 1906.

Hund (7200 g). Seit 4 Tagen mit Brot und Wasser gefüttert. Hungert seit 24 Stunden.

Nach der oben beschriebenen Methode decerebriert und die Därme in einem mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Gefäß aufgefangen.

3 h N. M. per os 15 gr Na_2SO_4 als 5proz. Lösung (300 ccm. Flüssigkeit). 4 h wurde das Abdomen geöffnet. Man sah den mit Flüssigkeit prall gefüllten Magen und den leeren, kollabierten Darm. Die Gefäße des Magens waren stark gefüllt. Es zeigte sich nun nach kurzer Zeit, wie sich der Magen langsam entleerte und der Darm sich mit Flüssigkeit stark füllte. Dort wo die Flüssigkeit anlangte, erweiterten sich auch die Gefäße des Darmes, so daß dieser eine violette Färbung bekam.

5 h 30 N. M. Der ganze Darm stark mit Flüssigkeit gefüllt und gerötet.

6 h 30 N. M. begann die Defäkation.

Die Peristaltik des Darmes wurde während des ganzen Versuches sehr genau beobachtet. Man sah zwar leichte peristaltische Bewegungen, merklich vermehrte Peristaltik konnte indes nicht erkannt werden.

Nachher wurde die entleerte Flüssigkeit, sowie die im Darme zurückgebliebene gemessen: sie betrug zusammen 470 ccm, mithin zirka 170 ccm mehr als eingeführt worden war.

Dieser Versuch, der mir ermöglichte, die Veränderungen des Darmes während der Dauer der Wirkung des eingeführten Salzes zu beobachten, ist eine Bestätigung der Lehre von der Wirkung der salinischen Abführmittel, zu der Matthew Hay durch seine Versuche gekommen ist: er zeigt, wie die Peristaltik nur eine untergeordnete Rolle bei der Wirkung der salinischen Abführmittel spielt und andererseits, wie wegen der behinderten Absorption sich Flüssigkeit im Darme ansammelt und durch leichte peristaltische Bewegungen bis ans Rektum gelangt. Die Ansammlung der Flüssigkeit im Verdauungstrakte weist nicht nur auf behinderte Resorption, sondern wahrscheinlich auch auf vermehrte Sekretion von der Darmschleimhaut.

Endresultate.

1. In in die Blutbahn injiziertes Glaubersalz wirkt nach meinen Beobachtungen an Kaninchen, Katzen und Hunden nicht abführend, weder in ganz geringen nicht osmotisch wirkenden noch in großen wasserverbindenden Mengen, sondern bewirkt eher einen leichten Grad von Obstipation.

2. Ein in die Blutbahn injiziertes salinisches Abführmittel übt keinen nachhaltigen Einfluß auf die Peristaltik des Darmes; in die Blutbahn injiziertes $CaCl_2$ wirkt in kleinen Mengen nur ganz vorübergehend hemmend auf die Peristaltik, in größeren Mengen obstipierend und innerlich verabreicht, ebenfalls obstipierend.

3. Loebs und Mac Callums Beobachtungen an Darmschlingen (Ionenwirkung der salinischen Abführmittel und hemmende Wirkung der Calciumsalze) konnte zwar bestätigt, aber

4. die darauf gegründete neue Theorie der Wirkung der salinischen Abführmittel nicht anerkannt werden.

5. Die Lehre Buchheims und Matthew Hays von der Wirkung der salinen Purgantien wird durch meine Versuche vollauf bestätigt.

XXV.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut zu Göttingen.

12. Zur Frage nach der Ursache der Strychninlähmung.

Von

Professor C. Jacobj.

Von pharmakologischer Seite ist bisher zumeist die Auffassung vertreten worden, daß dem Strychnin neben seiner charakteristischen, die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks steigernden Wirkung eine lähmende Wirkung auf gewisse zentrale Gebiete, vor allem das Gefäßnervenzentrum zukommt und daß diese letztere für den letalen Ausgang bei schweren Strychninvergiftungen von wesentlicher Bedeutung ist.

Dementgegen ist neuerdings Verworn bei Gelegenheit seiner physiologischen Untersuchungen über Ermüdung, Erschöpfung und Erholung der Rückenmarkszentren [1]) zu dem Ergebnis gekommen, daß am Frosch die im Verlauf der Strychninvergiftung auftretende allgemeine Lähmung lediglich als Folge der durch Lähmung des Herzens geschädigten Zirkulation aufgefaßt werden müsse.

Abgesehen von dem theoretischen Interesse, welches diese Eventualität für die Pharmakologie hat, kommt derselben aber auch für die Toxikologie eine praktische Bedeutung zu, da sich die Behandlung der Strychninvergiftung selbstverständlich wesentlich verschieden zu gestalten hat, je nachdem man eine spezifische zentrale Lähmung oder eine indirekte Lähmung der Zentren infolge spezifischer Schädigung des Herzens als Ursache des Todes anzusehen hat.

So war es begreiflich, daß die von physiologischer Seite angeregte Frage auch von pharmakologischer Seite einer erneuten Prüfung unterzogen wurde.

Unter Leitung von Prof. Schmiedeberg hat bereits 1905 Igersheim [2]) sehr eingehende und zwar auch sehr sorgfältige quantitative

---

1) Archiv f. Physiologie Engelmann. Jahrgang 1900. Suppl. p. 152 ff.
2) Dies. Archiv. Bd. 54 p. 73.

Untersuchungen über die Wirkungen des Strychnins auf das Herz und im besonderen auf das Froschherz angestellt.

Dieselben ergaben, daß allerdings durch größere Strychningaben das Herz als solches schwer geschädigt und gelähmt wird, so daß bei solchen Gaben, auch infolge schwerer Störung der Zirkulation, eine allgemeine Lähmung sich wird einstellen können.

Igersheim stellte aber auch in unzweideutiger Weise fest, daß es kleinere Giftmengen gibt, welche unmittelbar im Anschluß an die Reflexkrämpfe eine Lähmung bedingen, während gleichzeitig das Herz nur in so geringem Maße in seiner Tätigkeit beeinträchtigt ist (die Pulszahl ging nur um 10 Pulse per Min. etwa herab), daß die zentrale Lähmung bei diesen Dosen von einer bloßen Schädigung des Herzens nicht wohl abhängen kann.

Als eine solche, die Lähmung in 10—20 Minuten bewirkende, das Herz dabei aber nicht erheblicher schädigende Gabe fand Igersheim für Rana temporaria die Menge von $^1/_{140}$ mg p. gr. (Normalgabe).

Am isolierten Herzen ergaben dann aber weitere Versuche noch, daß mit der Verlangsamung der Pulse eine Vergrößerung ihres Volumens sich verbinden kann, womit die Möglichkeit gegeben ist, daß der eventuell nachteilige Effekt der Frequenzverminderung durch das vergrößerte Pulsvolumen für die Zirkulation kompensiert ja selbst überkompensiert wird, wie dies ja auch bei anderen Gelegenheiten, z. B. der Digitaliswirkung, der Fall ist und es für das Strychnin von Igersheim auch gelegentlich konstatiert wurde. Von einer schweren Schädigung der Herztätigkeit kann hier also jedenfalls nicht die Rede sein und man wird nach diesen Versuchen Igersheim's zunächst wohl annehmen dürfen, daß auch die Zirkulation keine wesentliche Schädigung durch solche kleine Strychningaben erfährt; indessen wäre es ja immerhin denkbar, daß infolge Lähmung der Gefäße denn doch, trotz der guterhaltenen Herztätigkeit, der Blutdruck so herabgesetzt wird, daß die Zirkulation im Zentralnervensystem nicht mehr die für dessen Funktion nötigen Bedingungen bietet. Es war somit von Interesse, zunächst über diesen Punkt direkt durch den Versuch Aufschluß zu gewinnen.

Ich habe deshalb nach einigen orientierenden Versuchen, welche die Angaben Igersheim's durchaus bestätigten, Versuche angestellt, bei welchen der Blutdruck des Frosches am Kymographion mittelst Quecksilbermanometers registriert und im Verlauf der Vergiftung verfolgt wurde. Den Tieren, R. temp., wurde dabei nach Freilegung der linken Aorta am Schlüsselbein, ohne Öffnung des Herzbeutels und ohne jeden Blutverlust, eine Kanüle, mit etwas

Hirudin gefüllt, eingebunden und diese dann mit dem Manometer in Verbindung gesetzt, wobei der Frosch horizontal in der Höhe der Manometer-O-Linie gelagert war. Zunächst wurde der normale Blutdruck aufgezeichnet, dann in den Seiten- resp. Rückenlymphsack vom Maule aus die Strychninlösung mit gebogener Kanüle und Spritze eingeführt und nun der Frosch selbst, sowie der Blutdruck weiter beobachtet, wie es die folgenden fünf Protokolle wiedergeben.

I. Versuch 10. VII. 1907.

Rana temporaria 30 g, erhält 2,5 mg Strychnin.

Zeit	Puls p. Min.	Blutdruck ccm Hg	Reaktion	Bemerkungen
4 h 20	48	25	—	normal
4 h 24	45	27	—	normal
4 h 25	—	—	—	Injektion von 2,5 mg Strychnin nitr. in den Lymphsack
4 h 26	46	25		
4 h 26½		b. Tet. 29 n. Tet. 24 b. Tet. 28 n. Tet. 23 b. Tet. 27 n Tet. 23	Erster Tetanus mit sich schnell folgenden kürzeren Tetani	
4 h 28	36	22		
4 h 30	26	20	völlige Lähmung	5 Min. nach der Injektion

In diesem Versuch tritt also bei dem schnellen Verlauf der Vergiftung nach der großen Dose von $1/12$ mg p. gr., die Lähmung sehr schnell ein, und trotzdem sinkt der Blutdruck gleichzeitig nur um 20 Proz., die Pulszahl aber um 45 Proz.

II. Versuch 10. VII. 07.

Rana temporaria 35 g, erhält 1,5 mg Strychnin intr.

Zeit	Puls p. Min.	Blutdruck mm Hg	Reaktion	Bemerkungen
6 h 12	48	44	normal	
6 h 14				Injektion v. 1,5 mg mit Spritze in den Seitenlymphsack durch das Maul
6 h 14½	44	43, 75		
6 h 15	66	41,5		
6 h 16		v. Tet. 32 b. Tet. 49 n. Tet. 33	Tetanus mit wiederholten sich anschließend. Anfällen	
6 h 18		31 i. Tet. 26 n. Tet. 29 i. Tet. 25 n. Tet. 31 i. Tet. 27 n. Tet.	etwa 5 Tetani in d. Min., bei denen d. Blutdruck während d. Tetanus 2—3 Sek. steigt, dann absinkt wie nebenstehende Zahlen zeigen.	

Zeit	Puls p. Min.	Blutdruck mm Hg	Reaktion	Bemerkungen
6 h 20	48	25,5	die Tetani sind geschwunden, nur noch von Zeit zu Zeit eine Zuckung	
6 h 23	30	18		
6 h 25	29	17		
6 h 40	28	12	Nur noch einige einfache schwache Reflexzuckungen	26 Min. nach der Injektion

In diesem Versuch, bei welchem sich nach Gabe von 1/23 mg p. gr. die Vergiftung und Lähmung etwas langsamer entwickelt, geht die Pulszahl zwar nur um 41 Proz., der Blutdruck dagegen um 72,5 Proz. herab.

III. Versuch 11. VII. 1907.

Rana temporaria 30 g. Linke Aorta ohne Blutung gut eingebunden, erhält 1 mg Strychnin nitr.

Zeit	Puls p. Min.	Blutdruck in mm Hg	Reaktion	Bemerkungen
11 h 22	42	34,5	Normal	
11 h 23			→	Inj. v. 1 mg Strychnin nitr. in dem Lymphsack
11 h 24	44	37,5		
11 h 25	40	35,5	Kurze tetanische Zuckung, dann erst. Tetanus schwach	Der Blutdruck sinkt nach d. Tetani schnell ab. Es folgen in schnell. Reihenf. weit. Tetani
11 h 26				
11 h 27	20	39 / 37 } 38	Erster tetanischer anhaltender Anfall von circa 50 Sek., dann kürzere Tetani	
11 h 28	20	21,5	(NB. Also ähnlich wie bei der künstl. Durchblutung)	
11 h 30	16	19,5	Schnell sich folg. Einzelzuckungen	
11 h 32	10	17,25		
11 h 34			10 Doppelzuckungen circa per Minute	
11 h 37	6	16	Bei jed. Puls eine Zuckung	
11 h 50	20	11 1/2	Nur noch minim. Zuckungen auf Berührung	
12 h	16		Völlige Lähmung	37 Min. nach der Injektion
			Gerinsel in der Kanüle	
12 h 10	25	7	Komplette Lähmung ohne jeden Reflex	Das Herz füllt und entleert sich gut. Der Blutdr. wird f. kurze Zeit noch einmal hergestellt. Die Pulse in d. and. Aorta sind kräftig

Der Versuch muß abgebrochen werden, da die Kanüle sich wieder vorlegt.

In diesem Versuch tritt die Lähmung nach 1/30 mg p. gr. innerhalb 37 Minuten ein, und es ist der Blutdruck sehr stark herabgesetzt, die Pulszahl wechselnd. Die Pulse machen den Eindruck von Vaguspulsen, da sie groß und stark sind, rühren aber wohl von der durch die Bewegungen bedingten starken Blutzufuhr zum Herzen her.

IV. Versuch 7. VI. 1907.
Rana temp. Blutdruck bei Strychninvergiftung.
Gewicht 30 g, erhält 0,4 mg Strychnin nitr. = doppelte Normaldose.

Zeit	Puls p. Min.	Blutdruck mm Hg	Reaktion	Bemerkungen
12 h 10	40	30	Normal	
12 h 16	37	31,5		
12 h 17				Injektion von 0,4 mg Strychnin nitr. in den Seitenlymphsack
12 h 19	34	29		
12 h 21	36	28,5	Reflexsteigerung deutlich	
12 h 22		33 i. Anfall	Erster Tetanus	
12 h 23	40	31	Anhaltend sich schnell folgende Tetani	
12 h 26	35	28,5		
12 h 24	33	32 i. Anfall 30 n. Anfall	Alle 20—30 Sek. ein kurz. Anfall	
12 h 27	30	31		
12 h 28			Beugung der Beine nicht möglich	
12 h 30	28	28½		
12 h 37	26	26	Die Beine lassen sich krümmen u. bleiben einige Zeit so liegen	
12 h 39	29	26	Schlag auf d. Tisch ruft nur noch eine Zuckung hervor	
12 h 42	28	24,5	Frosch liegt mit gebeugten Beinen 2 Min. dann erfolgt spontane schlaffe Zuckung und Streckung der Beine	
12 h 48	31	22,5		
1 h	32	25		
1 h 5	30	27,5	Nur noch selten spontane Zuckungen der Beine	
1 h 15	32	30	Schwache Zuckung., spont. nur noch nach 50—70 Sek. Pause	
1 h 52	28	26		
2 h	29	25	Selbst bei Berühren tritt nur noch ganz schwache Zuckung auf	
2 h 7	30	22½	Die Lähmung ist so gut wie komplet	

In diesem Versuch ist nach der Gabe von $^{1}/_{75}$ mg, d. h. der doppelten Normalgabe Igersheim's, die Lähmung erst nach 1 Stunde stark ausgebildet und zwar bei normalem Blutdruck, nachdem derselbe vorher etwas abgesunken, dann aber wieder angestiegen war und die Pulszahl nach ähnlicher Schwankung eine Verminderung um 20 Proz. erfahren hat. Nach weiteren 50 Minuten stellt sich die komplette Lähmung dann unter Absinken des Druckes und der Pulszahl um 25 Proz. ein.

V. Versuch 15. VII. 07.

Rana temp. 38 g. Blutdruck nach 2×0,3 mg. Strychnin nitr.

Zeit	Puls-zahl p. Min.	Blutdruck mm Hg	Reaktion	Bemerkungen	Zeit	
12 h 39	50	33 Pulsschw. 3 mm	normal	Operat. ohne jed. Blutverlust, linke Aorta am Manom.		In frei. Zustand beob. Kontroll-Frosch, R. temp., 38 g erh. ebenf.
12 h 40	46	34 Pulsschw. 3 mm	Injektion	0,3 ccm = 0,3 mg Strych. nitr. in d. r. Seitenlymphs.	1 h 23	0,3 ccm = 0,3 mg Strychnin nitr. in den Bauchlymphsack
12 h 43	47	34 Pulsschw. 2 mm			1 h 28	Reflexsteigerung
12 h 46		25 vor Zuck. 36 bei Zuck. 27 nach Zuck. 37 bei Zuck. 31 bei Zuck.	erster Anfall von Reflexsteigerung		1 h 31 1 h 40	erster ausgespr. Tet. noch immer st. Tet. mit Unterbrechungen
12 h 49	55	25,75 Pulsschw. 4 mm			1 h 41	noch 0,3 mg Strychnin nitr.
12 h 50		37 bei Anf. 23 nach Anf. 38 bei Anf. 37 bei Anf.	erster Tetanus zweiter Tetanus dritter Tetanus		1 h 50	starke Zuckung., aber kein Tetanus mehr
12 h 52	52	38,5				
12 h 55	50	30 Pulsschw. 9 mm				
12 h 58	52	46 bei Tet. 28 nach Tet.	bei leiser Berührung Tetanus			
1 h	40	37				
1 h 2	52	37 Pulsschw. 10 mm	leise Berührung ohne Effekt, stärk. Tetan.			
1 h 7	44	38	b. wiederholt. Schlag auf den Tisch nur schwche Zuckung.			
1 h 13	46	35,5		Athm. noch erh.		
1 h 25	50	32	bei stark. Berühren Tet, b. leicht. nichts			
1 h 37	48	33		nochm. Injekt. v. 0,3 mg in d. recht. Seitenlymphsack		
1 h 48	46	$27^3/_4$				
1 h 55	45	26,5	Schlag auf den Tisch, Tetanus kürzer		1 h 55	entsp. im Verhalten d. Frosch am Kymograph
2 h 2	48	27 Pulsschw. 7 mm	Schlag auf den Tisch nur noch Zuckung		2 h	die geb. Beine werd. auf Reiz nicht mehr gestreckt, nur noch Zucken der Zehen
2 h 10	48	$27^1/_2$	bei Schlag auf d. Tisch werd. die geb. Beine gestreckt, ab. schlaff, keine tet. Streckung.		2 h 7	auf Berühr. nur noch schwache Zuckungen des Körpers
2 h 20	50	28 Pulsschw. 7 mm	Selbst n. 2 Min. Ruhe bewirkt stark. Schlag auf d. Tisch kei. Streck. der gebeugten Beine			

Zeit	Puls-zahl p. Min.	Blutdruck mm Hg	Reaktion	Bemerkungen	Zeit	
2 h 25	48	27	Selbst das berühren d. verschied. Körperstell. bringt in d. geb. Beinen wed. Streck. noch Zuckung hervor		2 h 30	in die Hand genomm. ist er ganz schlaff, nur in gr. Paus. tritt v. Zeit z. Zeit eine schw. Zuck. in einz. Teilen auf
2 h 35	44	26	ebenso			
2 h 39	44	25½	selbst bei stark. Berühr. tret. an den Pfot. d. gebeugt. Beine nur ab u. zu ganz schwache Zuckungen ein.			
2 h 43	44	27				
2 h 45	45	28 Pulsschw. 8 mm				
2 h 50	46	28	Nahezu Bewegungslosigk., nur gelegentl. schwache Zuckungen			

Bei diesem Versuch, in welchem 1/126 mg p. gr. zweimal mit einstündiger Zwischenzeit gegeben wird, ist die Lähmung 55 Min. nach der zweiten Injektion hochgradig ausgebildet, dabei die Pulszahl aber unverändert, der Blutdruck nur um 15 Proz. herabgesetzt, nach weiterer halben Stunde Lähmung komplett, der Blutdruck wie auch der Puls um 8 Proz. vermindert.

Wie man sieht, bestätigen diese Versuche in der Tat im wesentlichen, was nach den Untersuchungen Igersheim's zu erwarten war: daß nämlich, trotz der nach der Normalgabe von 1/140 mg p. gr. eintretenden Lähmung und zur Zeit derselben der Blutdruck keine so erhebliche Herabsetzung erfährt, daß man auf diese die zentrale Lähmung zurückführen kann.

Bei größeren Gaben von 2,5; 1,5 mg kommt es allerdings zu einem erheblichen Absinken des Blutdrucks und zwar, wie es scheint, um so stärker, je länger die Tetani anhalten. Dabei kann aber das Herz in seiner Schlagfrequenz über der Hälfte der Norm stehen, wenn nicht, wie im Versuch III, besondere Momente die Pulszahl vorübergehend sehr erheblich herabsetzen.

Als ein solches Moment scheinen im vorliegenden Falle die Muskelkontraktionen zu wirken und zwar wohl dadurch, daß sie in bestimmtem Rhythmus dem Herzen große Blutmengen zutreiben und damit den Venen- und Vorhofsdruck erhöhen, was, wie frühere Versuche bei anderer Gelegenheit am isolierten Herzen zeigten, zu einer Pulsverlangsamung führen kann. (Vgl. d. Arch., Bd. 44, p. 394 ff.)

Bei Einwirkung solcher größerer Strychningaben läßt sich aus den Versuchen nicht ohne weiteres entscheiden, inwieweit die ein-

tretende allgemeine Lähmung ihre Ursache in einer direkten, durch das Strychnin bedingten zentralen Lähmung hat, inwieweit sie indirekt als Folge der gestörten Zirkulation zu Stande kommt. Hier ist es aber möglich, daß die Blutdrucksenkung mit abhängt von dem beschleunigten Blutstrom in den durch den tetanisierenden Effekt in Tätigkeit erhaltenen Muskeln, welcher gleichzeitig ein an Stoffwechselprodukten reiches, sauerstoffarmes Blut dem Zentrum zuführt und so, da auf diese Blutveränderung das Gefäßzentrum, das in seiner Erregbarkeit durch das Strychnin herabgesetzt ist, nicht mehr mit Blutdrucksteigerung reagiert, allgemeine Lähmung veranlaßt.

In den letzten Versuchen aber, in welchen bei 0,6 mg und der doppelten Normaldose von 0,4 mg der Blutdruck zur Zeit der Lähmung nicht oder nur um 15 Proz. herabgesetzt ist, kann diese Lähmung kaum anders als unabhängig, zunächst von der Zirkulation, auftretend, aufgefaßt werden, wobei allerdings eine Überladung des Blutes mit Stoffwechselprodukten als mit für die Erscheinung in Frage kommend, nicht völlig auszuschließen ist. Inwieweit dieses Moment tatsächlich in Frage kommt, mußte sich durch entsprechende Versuche mit künstlicher Zirkulation ermitteln lassen.

Es fragte sich, ob die Lähmung auch eintritt, wenn ein Frosch mit gut arterialisiertem Blut, dem eine entsprechende Strychninmenge zugeführt war, unter normalem Druck und Pulsverhältnissen künstlich durchströmt wird.

Ein solcher Versuch ist aber meines Wissens bisher nicht angestellt, denn bei den Versuchen, welche Verworn mitteilt, schließen die Durchströmungsverhältnisse stets Bedingungen in sich, welche zur Zeit der Lähmung die Möglichkeit einer Schädigung der O-Zufuhr oder -Abfuhr der Stoffwechselprodukte zulassen. Zur Zeit der Reflexrückkehr aber sind in diesen Versuchen diese nachteiligen Einflüsse immer herabgesetzt, so daß, wenn die zur Lähmung nötigen Mengen noch nicht in die zentralen Apparate übergegangen waren, oder wieder aus denselben ausgespült wurden, unter den den Stoffwechsel begünstigenden Verhältnissen die Reflexsteigerung als Folge des Wirksamwerdens jener kleineren, nicht mehr lähmenden Strychninmengen sehr wohl wieder in Erscheinung treten konnte.

Um bei meinen Durchströmungsversuchen möglichst alle Bedingungen der normalen Zirkulation herzustellen und dieselben mit den oben erwähnten Blutdruckversuchen vergleichen zu können, wurde von mir der von Baglioni angegebene Durchblutungsapparat

etwas verändert, und da seine Kegelventile nicht sicher genug arbeiteten, an ihre Stelle die Membranventile des Williams'schen Froschherzapparates gesetzt. Ferner wurde in die das Blut dem Tiere von der Pumpe zuführende Leitung ein kleines Quecksilbermanometer eingeschaltet, welches am Kymographion Puls und Blutdruck während der Durchströmung registrierte. Zur Durchströmung wurde in den Bulbus aortae eine mit Hirudin gefüllte Kanüle eingebunden, sodann die Scheidewände in dem Truncus aortae mit einer Borste beseitigt, so daß in beide Aorten der Strom gleichmäßig eintrat, und dann der Herzventrikel entfernt. Aus den geöffneten Vorhöfen floß unter Pulsieren derselben das Blut aus und wurde zur Messung in einem unter dem etwas schräggestellten Froschbrett angebrachten Gefäß aufgefangen.

Nach mehreren Versuchen ergab sich als geeignetste Durchspülungsflüssigkeit ein Gemisch von 1 Teil Kalbsblut mit 2 Teilen 3proz. Gummilösung bei einem Gehalt von 0,78 Proz. ClNa und schwach alkalischer Reaktion.

Wie die nachfolgenden beiden Protokolle von Versuch VI und VII zeigen, tritt auch hier in der Tat die Lähmung bei gleichbleibender Blutzufuhr durch die Pumpe ein, und es ist die Durchflußmenge dabei sogar noch größer als normal, was wieder, da die Herzpumpe stets die gleichen Blutmengen förderte, auf eine Erweiterung der Strombahn schließen läßt, die in Versuch VI, wo offenbar durch die größere Strychningabe das Gefäßzentrum stärker gelähmt ist, auch zu einer Senkung des Blutdrucks führt, welche in em Versuch VII weniger hervortritt, einerseits wohl, weil infolge der geringeren Strychninmenge die Lähmung keine so vollkommene, vielleicht aber auch, weil bei diesem Frosch, welcher ganz frisch gefangen war, das Gefäßnervenzentrum widerstandsfähiger war.

In beiden Fällen geht diese Lähmung nun aber zurück, nachdem strychninfreies Blut wieder einige Zeit durchgeleitet wird, und es steigt gleichzeitig unter Verminderung des Durchflusses der Blutdruck an.

Die Lähmung kehrt aber wieder, wenn nun durch Zufuhr von Gummilösung, entsprechend den Versuchen Verworn's, die Ernährung und Sauerstoffversorgung geschädigt wird. In letzterem Falle also handelt es sich offenbar um ungenügenden Gas- und Stoffwechsel als Ursache der Lähmung, im ersteren aber um eine spezifisch lähmende Wirkung des Strychnins, und es kann nach diesen Versuchen die während der Durchströmung mit dem Strychninblut auftretende Lähmung von einer Schädigung durch die infolge

schlechter Zirkulation sich anhäufenden Stoffwechselprodukte oder von Sauerstoffmangel unmöglich mehr abhängen, da ja die Zirkulation nicht herabgesetzt, sondern, wie die vermehrte Durchflußgeschwindigkeit zeigt, sogar gesteigert ist, dabei aber auch immer frisches Blut zugeführt wird, das sich von dem Normalblut lediglich durch seinen Gehalt an Strychnin unterscheidet. Auf dieses Strychnin muß demnach die allgemeine Lähmung, aber auch wohl die Veränderung am Gefäßsystem zurückgeführt werden, welche in einer Erweiterung der Strombahn besteht und den vermehrten Durchfluß bedingt.

VI. Versuch. 9. VII. 07.

Durchblutung einer R. temp. (überwintert) mit Normalblut und solchem, das in 100 ccm 8 mg Strychnin enthält.

Normalblut = 1 Tl. Kalbsblut, 2 Tle. 3% Gummilösung mit 0,78% ClNa schwach alkalisch.

Zeit	Metronom Pulszahl per Min.	Blutdruck in mm Hg	Durchfluß	Reaktion	
4 h 15	27 (26—28)	34—36 35 31 zu Beginn 34½ n. 20 Sek. 35½ n. 1 Min	3 Min. = 3,4 ccm	Bewegungen	Normalblut
4 h 20		35,5 (34—37)			
4 h 23				Strychninblut	wird die andere Pumpe mit Strychn. gefüllt, dies durch d. Leitung bis zum Tier fließen gelassen und der Schlauch von d. Kanüle gelöst, so daß das Giftblut sofort eintritt, dann Strom geschlossen. d. Blutdruck steigt dann bei jedem Tetanus auf 37, 36, 35, sinkt dazwischen auf 27—29
4 h 24 4 h 25		25 26 39 26 38	während d. Tetani schwankend, bald hoch, bald tief	Tetanus	
4 h 32 4 h 34		26½—19 24—18	Pulsschwankung. sind sehr groß also Gefäße erschlafft	jeder Puls löst eine Zuckung aus	NB. Das Absinken des Blutdruckes kann vom Apparat nicht wohl abhängen, wie ein Kontrollversuch am Schluß mit beiden Pumpen zeigt, die beide gleich wirken
4 h 34 h 35		21 (18—24) 20½ (17—24	3 Min. = 4,8 ccm	jeder 2.—3. Puls löst eine Zuckung aus	wie man sieht, ist trotz niederen Blutdrucks der Durchfluß vermehrt, da der Blutdruck so niedrig, wird das Reservoir etwas höher gestellt 10 cm

Zeit	Metronom Pulszahl per Min.	Blutdruck in mm Hg	Durchfluß	Reaktion	Bemerkungen
4 h 37		22 (18—26)		auf Berühren strecken des gebeugten Beines	
4 h 39		21 (17—25)		jeder 3. Puls Zuckung, das Bein wird nur unvollkommen gestreckt;	
4 h 42		20 (16—24)	3 Min. = 7,3 ccm	das gebeugte Bein nicht mehr gestreckt, zuckt nur.	
4 h 45		21 (18—24)	3 Min. = 5,2 ccm	Bei Berühren od. Schlag auf d. Tisch keine Streck. d. Beines mehr, nur noch schlappes spreizen der Pfoten; auf Berühren keine Reaktion, liegt, wenn nicht stark gereizt, völlig schlaff u. reaktionslos	
4 h 50		23 (21—25)		der Normalblutstrom eröffnet	Es wird darauf wieder d. Strom der Pumpe mit unvergiftetem Blut eingelassen, nachdem das vergiftete Blut durch Lösen des Schlauches an der Herzkanüle aus der Leitung gut ausgespült ist. Das Normalblutreservoir ist etwas höh. eingestellt
4 h 54		23½ (22—25)	3 Min. = 7 ccm		
4 h 58		24½ (22—27)	3 Min. = 6,3 ccm	Beine zucken wieder auf jeden Puls	
5 h 1		27½ (25—30)	3 Min. = 5,9 ccm	Die gebeugt. Beine werden auf Reiz der Haut wieder gestreckt	
5 h 5		33 (32—34)	3 Min. = 5,6 ccm	Die Beine werden aus der Beuge spontan gestreckt,	
5 h 12		35 (34—36)	3 Min. = 5,7 ccm	jeder 2.—3. Puls erzeugt spontane Zuckung d. unt. und oberen Extremität und des Bauches	
5 h 15			3 Min. = 5,5 ccm		
5 h 20	27	27½ (25—30) 25½ (25—26)	d. Blutdruck sinkt	da das normale Blut aufgebraucht ist, wird jetzt 0,64% ClNa Lösung, gut mit O geschüttelt, durchgeleitet, am Apparat aber nichts geändert	
5 h 24	27	23 (22—24)	3 Min. = 6,7 ccm	nur noch ganz schwach. Zucken d. Zehen auf Reiz	
5 h 29	27				Es werden d. Pulse durch Vergrößerung d. Pumpenbewegung vergrößert
5 h 31	27	27½ (23—32)		die Beine sind stark ödematös, ebenso Kopf geschwollen	
5 h 32	27	26½ (22—31)	3 Min. = 8,2 ccm		
5 h 39	27	29 (24—34)	3 Min. = 9,3 ccm		

Versuch beendet.

VII. Versuch. 11. VII. 07.

Rana temporaria, Durchblutung.

Blutgemisch, 1 Tl. Kalbsblut + 2 Tle. 3% Gummilösung + 0,78% ClNa schwach alkalisch.

NB. Ganz frisch gefangener Frosch vom Land.

Zeit	Pulszahl per Min.	Blutdruck in mm Hg	Durchfluß in 3 Min.	Reaktion	Bemerkungen
4 h 45	26	26 (24—28)	5,4 mm		normales Blut
4 h 50	26	24 (22—26)	5,4 mm		
4 h 53	26	26 (24—28)			
4 h 54	Es wird jetzt mit derselben Pumpe, ohne sonst am Apparat etwas zu ändern, vergiftetes Blutgemisch mit 5 mg Strychnin nitr. in 100 ccm, nach entleeren des Reservoirs und füllen mit dem vergifteten Blut, ausspülen der Leitung durch öffnen des Blasenfängers unmittelbar vor der Kanüle des Herzens einströmen gelassen. Die Stromunterbrechung dauert nur ca. ½ Minute. Das Blut war gut arterialisiert.				
		28			
4 h 55	26	20		sofort Tetanus, an den sich in schneller Aufeinanderfolge weitere Tetani anschließen	
		22			
		25			
		25	d. Blutdruck geht b. d. Tetani herauf, sinkt schnell ab, steigt wieder und so fort, wie die Zahlen zeigen. Pulse sind nicht zu zähl, da ganz unregelmäßig		
		32			
		35			
		38			
		41			
4 h 56	25—27	28			
		41			
		30			
		40			
		31			
4 h 59	die Größe der Pulse ist sehr unregelmäßig	27 (24—30)	3 Min. 6,2 ccm	die Anfälle werd. schwächer und seltener	
5 h 3		26 (24—28)	3 Min. 5,6 ccm		
5 h 7	26	25 (22—28)	3 Min. 5,4 ccm	die Tetani haben nachgelassen, es bestehen nur noch Einzelzuckungen	
5 h 10	26	23 (20—26)	3 Min. 5,5 ccm	die Beine lassen sich biegen und werden nicht mehr gestreckt, sondern zeigen nur Zuckung der Zehen	
5 h 13	26	22 (21—23)	3 Min. 4,6 ccm		
5 h 15	26	25 (23—27)	3 Min. 5,6 ccm	Bei Reizung nur noch ganz schwache Zuckungen der Zehen	
5 h 17	26	25½ (23—28)	3 Min. 5,6 ccm		
5 h 18	Es wird nun aus derselben Pumpe nach entleeren des Giftblutes aus dem Reservoir bis in den Schlauch, auffüllen mit Normalblut unter ausfließen lassen des Giftblutes aus dem Blasenfänger vor der Kanüle und ausspülen der Manometerleitung nach Stromunterbrechung von ca. 1 Minute wieder normales Blutgemisch, gut arterialisiert, zugeleitet.				
5 h 19	26	26 (24—28)			
5 h 20	26	29½ (27—32)	3 Min. 4,86 ccm	Die Zuckungen beginnen stärker zu werden	
	Es wird nochmals die Pumpe und Leitung ausgespült mit normalem Blutgemisch				

Zeit	Pulszahl per Min.	Blutdruck in mm Hg	Durchfluß in 3 Min.	Reaktion	Bemerkungen
5 h 30	26	39 (26—42)		Es treten spontane Zuckungen an den Beinen auf u. dieselben werden gestreckt	NB. An d. Pumpe u. Zirkulationseinrichtung ist im ganzen Versuch bisher nicht d. geringste geändert. Die Blutdrucksteigerung ist also durch Veränderungen im Tier bedingt. (Erreg. des Gefäßzentrums
5 h 32	26	41 (38—44)	3 Min. 4,6 ccm	Beständige Zuckungen spontan	
5 h 35	26	43 (40—46)	3 Min. 4,6 ccm	Die Zuckungen treten in Gruppen von 3—4, sich schnell folgend auf	
5 h 39	26		3 Min. 4,2 ccm		
5 h 40	Das Reservoir wird nun 12 ccm niederer gehängt, da der Blutdruck übernormal steigt				
5 h 42	26	49 (45—53)	Noch um 4 cm das Reservoir unter die Pumpe weitergesenkt		
5 h 44	26	49 (46—52)	3 Min. 5,7 ccm	Die Zuckungen folgen sich alle 2—3 Sekunden	
5 h 48	26	51 (28—54)	3 Min. = 4,4 ccm		Puls wird an der Pumpe verkleinert
5 h 52	26	46½ (42—49)	3 Min. = 4,2 ccm	Infolge der sich schnell folgenden Zuckungen sind die Pulse unregelmäßig	
6 h 4	26	48 (46—50)	3 Min. = 3,4 ccm	Zuckungen über den ganzen Körper	
6 h 10	Es wird nun das Blutgemisch durch Gummilösung ersetzt, die durch die andere Pumpe zugeführt wird, aber unter sonst gleichen Bedingungen nicht mit O geschüttelt, aber schwach alkalisch				
6 h 12	26	35 (32—38)			
6 h 14	26			Beine ohne Reaktion nur noch Zuckungen am Bauch	
6 h 16	26	38 (36—40)	3 Min. = 2,4 ccm	Bei Schlag auf den Tisch keine Reaktion mehr	
6 h 19	26	36 (34—38)	3 Min. = 3,8 ccm	keine Reaktion	
6 h 21	26	43 (40—46)	Es wird nun wieder das normale Blutgemisch aus der ersten Pumpe zugeführt unter sonst ganz gleichen Bedingungen		
6 h 25	26	50 (46—54)	3 Min. = 3,2 ccm	An Bauchdecken Zuckungen, an Beinen u. Armen noch nicht	
6 h 32	26	49 (46—52)	3 Min. = 3,4 ccm	Zuckungen an den Beinen	
6 h 37	26	50 (48—52)	3 Min. = 3,6 ccm	Streckung d. Beine, können kaum in Beugestellung gebracht werden	
6 h 40	26	50 (48—54)	3 Min. = 3,8 ccm		
6 h 45	26		3 Min. = 4,2 ccm	Zuckungen des ganzen Körpers 3—4 hintereinander	
6 h 50	26	50 (48—52)	3 Min. = 4,0 ccm		
6 h 58	26	53 (50—56)	3 Min. = 4,0 ccm	hat tetanische sich schnell folgende einzelne Zukkungen	bei 18maligem Schlag auf d. Tisch in Sekundenintervallen ohne Ermüd. Streckungen
7 h	26		3 Min. = 4,0 ccm		

Versuch abgebrochen.

Wenn man nun bei Durchspülung des gelähmten Tieres mit normalem, strychninfreien Blut die Lähmung zurückgehen sieht, so

kann dies doch wohl kaum anders zustande kommen und aufgefaßt werden als durch eine Ausspülung des Giftes aus den Geweben.

Um zu sehen, ob eine solche sich nicht auch direkt nachweisen lasse, wurde zunächst ein weiterer Versuch gemacht, bei welchem ein vom Rückenlymphsack aus durch Einführung durch die Mundhöhle mit 10 mg Strychnin vergifteter Frosch mit O-gesättigter, 3 proz., schwach alkalischer, 0,78 Proz. ClNa enthaltender Gummilösung durchspült wurde. Auch hier ging die vor der Durchspülung vollständige Lähmung unter Ansteigen des Blutdruckes zurück, so daß es nach einer eine Stunde unterhaltener Durchströmung, gruppenweise zu 6—8, sich so schnell folgenden Zuckungen kam, welche fast in Tetanus übergingen. Die in dieser Zeit durch das Tier geflossenen 315 ccm Gummilösung wurden nun angesäuert, mit Alkohol gefällt und das eingeengte Filtrat mit kohlensaurem Natron alkalisch gemacht, mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformrückstand wurde mit 1 ccm Wasser und 1 Tröpfchen Essigsäure aufgenommen.

Von dieser Lösung erzeugten 0,2 ccm bei einer Temporaria von 20 g, in den Lymphsack gebracht, nach 4 Minuten Tetanus, nach 8 Lähmung; sie enthielten also wohl etwa die doppelte Normaldose Strychnin, d. h. $^1/_{70}$ mg p. gr., mithin etwa 0,3 mg, so daß also in dem ganzen Kubikzentimeter eine Menge von etwa 1,5 mg als ausgespült aus den Geweben angenommen werden kann, denn nur auf diese Weise konnte das Strychnin in die Lösung gelangt sein.

Um diesen Vorgang der Ausspülung noch etwas genauer zu verfolgen, wurde deshalb noch der folgende, im Protokoll wiedergegebene Versuch VIII angeschlossen, welcher gleichzeitig zeigt, wie mit der zurückgehenden motorischen Lähmung auch der Blutdruck mit den Bewegungen wieder steigt und fällt, was wohl als eine Rückkehr, auch der Erregbarkeit des Gefäßnervenzentrums im Verlauf der Ausspülung angesehen werden kann.

VIII. Versuch. 19. VII. 07.

Ausspülung eines mit 5 mg Strychnin vergifteten Frosches, R. temp. mit alkal. Sauerstoff imprägnierter 3% Gummilösung mit 0,78% ClNa Gehalt mit Untersuchung der Spülflüssigkeit.

Zeit	Pulszahl	Blutdruck	Durchfluß	Bemerkungen
11h 53	wurden einer R. temp. 38 g vom Maul aus durch die Nasenlöcher von innen mit einer Kanüle, welche über den oberen Kopflymphsack in den Rückenlymphsack eingeführt ist mittelst Spritze ohne Verlust 0,5 ccm = 5 mg. Strychnin nitricum in den Rückenlymphsack eingeführt, dann das Maul mit Wasser nach unten abfließend, gründlich ausgespült			
11h 54	Tetanus			



Zeit	Pulszahl	Blutdruck	Durchfluß	Bemerkungen
12h	Lähmung, gleichzeitig 24 Pulse. Es wird nun die Präparation zur Einführung der Herzkanüle durchgeführt und			
12h 20	das Tier an den Durchblutungsapparat gesetzt. Es ist völlig schlaff und reaktionslos. Der Versuch verlief wie folgt			
12h 22	36	36(17½-18½) gemessen	12h 20—12h 30 = 19 ccm	Da die Kanüle nicht gut liegt, wird sie nochmals abgenommen, die Kanüle neu gebunden und wieder angesetzt
12h 30				Dabei tritt aber kein Verlust an durchtränkter Flüssigkeit ein
12h 31	36	25(11½-13½)	12h 30—12h 45 = 25 ccm	Nach absoluter Reaktionslosigkeit treten 12h 35 d. ersten Zuckungen in d. Beinen bei Berühren auf
12h 35	36	27(12½-14½)		
12h 40	36	31 (15-16)		erste spontane Zuckungen
12h 44	36			Der Frosch macht Athembewegungen und spontane Zuckungen
12h 48	36	34½(16½-18)	12h45-1h = 30 ccm Port. I = 74 ccm = 3 ccm p. Min.	starke Zuckungen
12h 58	36	32½(15½-17)		Starke regelmäßige Bewegungen am Kopf, daneben Zuckungen am ganzen Körper
1 h 6	36	30½ (15-16)	1 h-1 h 15 = 34 ccm	Es treten kleine Schwankungen im Blutdruck auf, welche nicht vom Apparat herrühren, sondern offenbar Folgen wechselnden Tonus d. Gefäße sind u. z. T. von den Bewegungen mit abhängen.
1 h 15	36	32(15½-16½)	1 h 15-1 h 30 = 26 ccm	Beim Berühren treten länger anhaltende, sich schnell folgende Zuckungen auf.
1 h 20	36	31 (14-17)		Der Blutdruck steigt bei jeder Reizung u. Auslösg. von Bewegung an und fällt dann wieder ab.
1 h 30	36	31 (15-16)		Die Beine lassen sich kaum noch beugen.
1 h 45	36	33-35 (16½-17½)	1 h 30-1 h 45 = 30 ccm	Bei Schlag auf den Tisch unter Steigen des Blutdrucks schnell sich folgende Reihen tetanischer Zuckungen, fast Tetanus
1 h 50	36		1 h 45—1 h 50 = 12 ccm Summe Port. II = 102 ccm = 2,25 ccm p. Min.	Ebenso beim Vorbeifahren eines Wagens
1 h 50-1 h 55	36		1 h 50—1 h 55 = 8,5 ccm	Besonders aufgefangene Lösung.

Es wird zum Schluß der Rückenlymphsack des Frosches geöffnet und gut ausgespült. Port. III.

Die bei diesem Versuch gewonnenen 4 Portionen der Spülflüssigkeit wurden in der angegebenen Weise sorgfältigst nach Fällung des Gummis mit Alkohol mittelst Chloroform ausgeschüttelt und die Chloroformrückstände in je 2 ccm 2proz. Essigsäure gelöst und auf ihre Wirkung geprüft. Es ergab sich beim Froschversuch, daß 0,4 ccm der Lösung von Port. I eine 30 g schwere R. tempor. nach 13 Minuten in Tetanus versetzte und an ihr nach 40 Min. die Erscheinungen beginnender Lähmung bedingte, so daß in dieser Dose wohl eine etwas unter einer halben Normalgabe gelegenen Menge Strychnin vorhanden gewesen war, d. h. etwas weniger als $0{,}005 \times 30 = 0{,}09$ mg, mithin in der ganzen ersten Portion etwa 0,4 mg.

Der Rückstand der zweiten Portion, ebenfalls in 2 ccm der verdünnten Essigsäure gelöst, ergab an einer 20 g starken R. temp. nach 0,4 ccm nach etwas über einer Stunde den ersten Tetanus; in ihr war also etwa $^1/_{10}$ Normalgabe $= 0{,}00071 \times 20 = 0{,}01$ mg, mithin in den 2 ccm $= 0{,}05$ mg enthalten.

Die dritte Probe ergab insgesamt einer R. temp. von 35 g in 1 ccm gelöst gegeben starke Reflexsteigerung, nach 1 Stunde, ohne daß Tetanus später auftrat, sie enthielt also auch zirka $^1/_{10}$ Normalgabe. Die Ausspülflüssigkeit aus dem Lymphsack erwies sich als völlig unwirksam zu 0,5 ccm. Es war also die Resorption hier ziemlich vollständig erfolgt.

Ein in gleicher Weise zur Kontrolle von Herrn Dr. Groeber behandelte Gummilösung, welcher 4 mg Strychnin zugesetzt waren, ergab bei der Untersuchung des mit 2 ccm verdünnter Essigsäure aufgenommenen Chloroformrückstandes, daß 1 ccm dieser Lösung an einer R. temp. von 38 g nach 10 Min. Tetanus, aber nach 30 Min. erst eben beginnende Lähmung verursachte, so daß, da 0,4 ccm bei einer R. temp. 40 g erst nach 40 Min. Tetanus bedingte, hier etwa $^3/_4$ Normalgabe anzunehmen ist, d. h. in 1 ccm zirka 0,2 mg, in der Gesamtmenge 0,4 mg. Wenn hier beim Kontrollversuch nur 10 Proz. des zugesetzten Strychnins gefunden wurden, so ist anzunehmen, daß auch in dem Hauptversuch bei gleichem Verfahren nur 10 Proz. des in der Lösung enthalten gewesenen Strychnins nachgewiesen wurden, mithin hier etwa 4 bis 4,5 mg in der ersten Portion enthalten waren, also die Hauptmenge in den ersten 45 Min. durch die Durchspülung entfernt war.

Diese Versuche dürften darnach für die Annahme einer Ausspülung des Strychnins aus dem Tier in der Tat sehr sprechen. Eine genauere Untersuchung in dieser Richtung ist allerdings erforderlich.

Alle diese Versuche dürften die von Prof. Schmiedeberg stets vertretene Auffassung einer spezifischen, zentrallähmenden Wirkung des Strychnins auch am Frosch von neuem in vollem Umfange bestätigen und eine primäre Schädigung der Zirkulation als Ursache bei nicht exzessiv großen Gaben ausschließen. Wo durch größere, die Herztätigkeit noch nicht schwerer schädigende Strychningaben es zu einem Absinken des Blutdruckes kommt, ist eben auch dieses als Folge der Lähmung und zwar des Gefäßnervenzentrums durch das Strychnin aufzufassen, und erst bei ganz großen Gaben kommt, wie dies Igersheim's Untersuchung zeigt, eine unmittelbare Herzlähmung mit in Frage.

XXVI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über das Auftreten der Lackfarbe in Blutkörperchensuspensionen unter dem Einflusse der Wärme.

2. Mitteilung. Einfluß von Äther und Äthernarkose.

Von

Dr. Oskar Gros,
Assistent am Institut.

In einer vor kurzem in dieser Zeitschrift erschienen Arbeit[1]) wurde gezeigt, daß bei dem Zerfall von roten Blutkörperchen in der Wärme eine gewisse Gesetzmäßigkeit sich insofern zeigt, als Suspensionen von Blutkörperchen in einer 1,42 proz. Natriumsulfatlösung innerhalb gewisser Grenzen stets nach der gleichen Zeit lackfarben werden, wenn die äußeren Umstände, wie Temperatur, Konzentration der Blutsuspension usw. konstant gehalten werden.

Die Zeiten, nach welchen Blutsuspensionen, deren in der angegebenen Weise[2]) gemessene Blutkonzentration zwischen 35 und 55 Fleischl beträgt, lackfarben werden, schwanken zwischen 16 und 19 Minuten.

Auf Grund der erhaltenen Resultate wurde nunmehr versucht festzustellen, ob Äther in den Konzentrationen, in denen er sich während der Narkose im Blute findet, einen mit dieser Methode nachweisbaren Einfluß auf die roten Blutscheiben ausübt und ferner, ob sich derart nachweisbare Veränderungen zeigen an Blutproben, die Tieren während und nach der Äthernarkose entnommen wurden.

Beide Fragen hat Köppe[3]) schon nach der von ihm angegebenen Methode, der Bestimmung der Schmelztemperatur der roten Blut-

---

1) Dieses Archiv 57, 64 ff. 2) loc. cit. p. 70.
3) Pflügers Archiv 99, p. 33 u. ff.

zellen, untersucht. Die Einwirkung des Äthers auf den Schmelzpunkt der Erythrocyten in vitro wurde jedoch nur bei so hohen Konzentrationen des Äthers studiert, wie sie im Organismus niemals vorkommen. Die Versuche Köppes erstrecken sich auf Ätherkonzentrationen von 6—4 Proz. Die Konzentrationen des Äthers im Blute während der Narkose sind viel geringer.

Overton[1]) hat nach Versuchen von Bert an Hunden aus dem Partialdrucke des Äthers in einem Luftgemische, das im Stande ist die Narkose zu unterhalten, die Konzentration des Äthers im Blute berechnet und findet, daß dieselbe etwas mehr als $^1/_4$ Proz. beträgt. Neuerdings hat Nicloux[2]) diesbezügliche Messungen an Hunden ausgeführt. Es zeigte sich, daß bei leichter Anästhesie die Menge des Äthers in 100 ccm Blut 105—110 mg beträgt, bei tiefer 130—140 mg und daß der Tod eintritt, wenn der Gehalt von 160—170 mg erreicht ist.

Auf derart niedere Konzentrationen des Athers läßt sich aus den Beobachtungen von Köppe kein sicherer Schluß ziehen, man kann aus den gegebenen Zahlen — für 6 Proz. Äther fand Köppe den Schmelzpunkt bei 35°, für 5 Proz. bei 42,5°, für 4 Proz. bei 49,5° — nur erkennen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit der Ather bei den kleinen Konzentrationen, im Blute während der Narkose, keine Wirkung mehr zeigen wird. Denn eine große Reihe von pharmakologischen Beobachtungen lehrt uns, daß im allgemeinen die Beziehung zwischen der Konzentration eines Giftes und seiner Wirkung so liegt, daß die Wirkung des Giftes viel schneller ansteigt als seine Konzentration.

Diese Erwartung wurde durch den Versuch bestätigt. Es wurde der „Schmelzpunkt" der roten Blutkörperchen bei niederen Konzentrationen des Äthers bestimmt. Die Versuchsanordnung war hierbei im wesentlichen die, welche Köppe[3]) angegeben hat. Die Resultate, die ich erhielt, waren aber keineswegs übereinstimmend. Wenn man den Versuch so anstellt, daß man den Zylinder mit der Blutsuspension in ein Wasserbad von etwa 30—35° bringt und nun das Bad erhitzt bis zum Lackfarbenwerden des Blutes, so erhält man Zahlen, die um mehr als 2° C abweichen können von den Werten, die beobachtet werden, wenn man die Blutzylinder in ein Bad bringt, dessen Temperatur etwa 5° C höher liegt, als die Temperatur, bei welcher das Lackfarbenwerden eintritt.

1) Studien über die Narkose, p. 84 ff.
2) Comptes rendus de la Société de Biologie 1896, pag. 728.
3) loc. cit.

Bei den angegebenen Versuchen wurde stets der zweite Weg eingeschlagen, die Blutsuspensionen wurden in ein Bad von höherer Temperatur gebracht.

Versuch 1. Blut aus der Ohrvene eines Kaninchens in 1,42 Proz. Na_2SO_4-Lösung. Konzentration des Blutes 65 Fleischl. K. Konzentration des Äthers, T Temperatur bei welcher Lackfarbenwerden eintritt.

K.	T.	
2 %	62,	
1 %	67,5	Gleichzeitig tritt Coagulation ein.
0,25 %	69,5	
0 %	69,5	

Versuch 2. Konzentration des Blutes 40 Fleischl. Sonst wie bei Versuch 1.

K.	T.	
2,7 %	52°	
2,0 %	58°	
1,35 %	64,5°	
1 %	66°	Gleichzeitig tritt Coagulation ein.
0,7 %	66,5°	
0 %	68°	

Es zeigt sich also, daß die Grenze der Konzentration des Äthers, bei welcher nach dieser Methode eine Wirkung noch sicher nachweisbar ist, etwa bei 1—0,7 Proz. liegt. Denn Differenzen von 1—2° C liegen hier noch innerhalb der Versuchsfehler.

Bestimmt man die Zeit, nach welcher solche ätherhaltige Blutsuspensionen bei 59° C lackfarben werden, so ergibt sich für die Blutsuspension des Versuches 1

Versuch 3.

K.	t. (Zeit in Minuten)
2 %	2 1/4
1 %	7 1/2
1,25 %	16 3/4
0,125 %	17 1/2
0 %	21 1/2

In einem anderen Versuch wurde gefunden:

Versuch 4. Kaninchenblut in 1,42 Na_2SO_4 Ls„. Konzentration des Blutes 35 Fleischl.

K.	t. (Zeit in Minuten)
0,7 %	10 3/4
0,35 %	12 1/2
0,175 %	13 1/2
0 %	16 3/4

In allen diesen Versuchen wurde die Bestimmung des „Schmelzpunktes" bzw. der Zeit bei 59° sogleich nach dem Mischen der ätherhaltigen Natriumsulfatlösung mit der Blutsuspension ausgeführt.



Man erkennt aus diesen Versuchen, daß die Bestimmung der Zeit, nach welcher die Blutsuspensionen bei 59 ° lackfarben werden, noch viel kleinere Ätherkonzentrationen erkennen läßt, als die Bestimmung des „Schmelzpunktes" ätherhaltiger Blutsuspensionen. Die Grenzkonzentration des Äthers, bei welcher hier eine Wirkung desselben noch sicher nachweisbar ist, liegt etwa bei 0,2—0,1 Proz.

Diese Konzentrationen des Äthers entsprechen etwa denen, die sich während der Narkose im Blute finden. Gleichwohl ist es nicht sicher, ob es mit dieser Methode gelingen wird, Veränderungen des Blutes während der Äthernarkose nachzuweisen. Denn einmal wird ja das Blut für die Untersuchung bedeutend mit Natriumsulfatlösung verdünnt, so daß der Äthergehalt der Blutsuspension nur ein paar Prozent des Athergehaltes des Blutes beträgt.

Ferner wird bei der Blutentnahme, wo jeder Bluttropfen ausgiebig mit der Luft in Berührung kommt bei dem hohen Dampfdrucke des Äthers ein großer Teil desselben sich verflüchtigen. Berücksichtigt man diese beiden Punkte, so kommt man zu dem Schlusse, daß die Ätherkonzentration in der Suspension des Blutes narkotisierter Tiere zu klein ist, um mit einer der beiden Methoden nachweisbare Wirkungen auszuüben und daß, falls mit dieser Methode Veränderungen an dem Blute narkotisierter Tiere wahrgenommen werden, diese Veränderungen Schädigungen der Blutkörperchen durch die Narkose zugeschrieben werden müssen.

Derartige Schädigungen der Blutzellen scheinen nun in der Tat stattzufinden. Köppe berichtet einen Fall, in dem der „Schmelzpunkt" der roten Blutkörperchen eines Kaninchens vor der Narkose 67 ° betrug. 5 Minuten nach der einstündigen Äthernarkose 35 °, 80 Minuten nachher wurde die Blutsuspension in einer 0,9 Proz. Natriumchloridlösung bei Zimmertemperatur lackfarben, nach 18 Stunden bei 21 ° und nach 3 Tagen wieder bei 68 °. Diese starke Herabsetzung des „Schmelzpunktes" stellt nach Köppe einen vereinzelten Fall vor. Jedoch will Köppe im Tierexperiment eine wenn auch geringe Herabsetzung des Schmelzpunktes durch die Narkose stets beobachtet haben, während dies beim Menschen nur nach längerer Dauer gelang.

Wenn diese Angaben von Köppe richtig sind, so müssen also durch die Narkose schwere Schädigungen des Blutes hervorgerufen werden. Denn an eine direkte Beeinflussung des Schmelzpunktes durch den Äther kann umso weniger gedacht werden, als Nicloux[1])

---

1) Soc. Biolog. 62, p. 8.



gezeigt hat, daß bereits 5 Minuten nach Beendigung der Narkose der Äthergehalt des arteriellen Blutes sich um nahezu die Hälfte vermindert hat und nach einer Stunde nur etwa noch $^1/_7$ des Äthergehalts während der Narkose beträgt. Das venöse Blut ändert seinen Äthergehalt etwas langsamer, jedoch ist 1 Stunde nach der Narkose der Unterschied gegenüber dem arteriellen Blute nur unbedeutend.

Es wurde nun versucht zu ermitteln, wieweit eine Veränderung der roten Blutzellen des Kaninchen durch die Äthernarkose vermittels der in meiner ersten Abhandlung beschriebenen Methode festzustellen ist.

Versuch 5.

Kaninchen 2070 g.

Vor der Narkose, 10. 10 a. m., ergibt die Prüfung des aus der Ohrvene entnommenen, in 1.42 Proz. Na_2SO_4 aufgefangenen Blutes, dessen Konzentration 45 Fleischl beträgt. Temp. 59 ° C.

Probe 1 wird lackfarben nach $17^3/_4$′
Probe 2 „ „ „ 17′
Mittel $17^1/_2$′.

10.40. Beginn der Narkose.

11^{10} Blutentnahme. Konzentration des Blutes = 40 Fleischl.

Probe 1 wird lackfarben nach $16^1/_4$′
Probe 2 „ „ „ $16^3/_4$′
Mittel $16^1/_2$′.

11^{40} Blutentnahme. Blut sehr stark venös. Konzentration des Blutes = 45 Fleischl.

Probe 1 wird lackfarben nach 18′
Probe 2 „ „ „ $17^3/_4$′
Mittel 18′.

11.50. Herzstillstand.

Nachdem 45 Minuten ohne Erfolg künstliche Atmung stattgefunden hat, wird aus der Jugularis Blut entnommen. Das Blut ist sehr venös. Konzentration des Blutes = 45 Fleischl.

Probe 1 wird lackfarben nach 23′.
Probe 2 „ „ „ $22^1/_2$′.
Mittel $22^3/_4$′.

Versuch 6.

Kaninchen 2850 g. Das Blut wird wie im vorhergehenden Versuche stets aus der Ohrvene entnommen, in 1.42 proz. Na_2SO_4-Lsg. aufgefangen. Temp. 59 ° C.

17. IV. 07. 4.10 p. m. Blutentnahme. Konzentration des Blutes 42 Fl. Blut hellrot.

Probe 1 wird lackfarben nach $14^1/_2$′
Probe 2 „ „ „ $14^3/_4$′
Mittel $14^3/_4$′.

4.25. Beginn der Narkose.

6.00. Blutentnahme. Konzentration des Blutes 43 Fl.

Probe 1 wird lackfarben nach 15′
Probe 2 „ „ „ 14 1/2′
Mittel 14 3/4′.
6.5. Narkose beendet.
6.40. Blutentnahme. Konzentration des Blutes 45 Fl.
Probe 1 wird lackfarben nach 13 1/2′
Probe 2 „ „ „ 13 1/2′
Mittel 13 1/2′.
8.50. Blutentnahme. Konzentration des Blutes 40 Fl.
Probe 1 wird lackfarben nach 14 1/4′
Probe 2 „ „ „ 13 3/4′.
Mittel 14′.
18. IV. 07. 1.13 a. m. Blutentnahme. Konzentration des Blutes 42 Fl.
Probe 1 wird lackfarben nach 14 1/4′
Probe 2 „ „ „ 14 1/2′
Mittel 14 1/2′.
10.25 a. m. Blutentnahme. Konzentration des Blutes 40 Fl.
Probe 1 wird lackfarben nach 14 1/2′
Probe 2 „ „ „ 14 1/4′
Mittel 14 1/2′.
4.15 p. m. Blutentnahme. Konzentration des Blutes 40 Fl.
Probe 1 wird lackfarben nach 14 1/2′
Probe 2 „ „ „ 13 3/4′
Mittel 14 1/4′.

Aus diesen beiden Versuchen ist zu ersehen, daß weder während noch nach der Äthernarkose die Blutkörperchen unter den gewählten Bedingungen ihr Verhalten gegenüber hohen Temperaturen geändert haben. Im Versuch 5 zeigt es sich sogar, daß einige Zeit nach dem Tode in der Äthernarkose, die Dauer, in der die Blutsuspension bei 59° lackfarben wurde, länger war als vor dem Beginn der Narkose, während man doch erwarten sollte, daß der Äthergehalt des Blutes eine Verkürzung der notwendigen Zeit herbeiführen sollte. Das Versuchsergebnis wird aber erklärt aus den Beobachtungen, die in der früheren Arbeit mitgeteilt wurden, daß nämlich Wasserstoffionen schon in sehr kleiner Konzentration die Zeit, die nötig ist, um Blutsuspensionen bei 59° lackfarben werden zu lassen, verlängern.

Nun hat J. Petruschky[1]) gezeigt, daß das Blut von chloroformierten Tieren, das während des Lebens und direkt nach Eintritt des Todes alkalisch war, nach dem Erkalten der Leiche saure Reaktion zeigte. Die gleiche Erscheinung wurde auch bei anderen Giften beobachtet und es ist daher wohl der Schluß berechtigt, daß bei der Blutprobe des Kaninchens im Versuche 5, die erst 3/4 Stunde

1) Jahresbericht über Tierchemie 1891, p. 92.

nach dem Tode entnommen wurde, die Alkalescenz vermindert war und infolgedessen die Zeit bis zum Lackfarbenwerden sich verlängerte.

Bei der Beurteilung der Versuchsergebnisse muß man nun noch erwägen, daß vielleicht während der Narkose mehrere Veränderungen im Blute auftreten, die in ihren Wirkungen hinsichtlich des Verhaltens der Blutkörperchen in der Wärme sich aufheben. In erster Linie ist daran zu denken, daß vielleicht die Alkalescenz des Serums sich während der Narkose ändert und so Veränderungen kompensiert, die dahin wirken, daß die Blutkörperchensuspensionen in der Wärme schneller lackfarben werden. Nach den Angaben in der Literatur scheint dies nicht der Fall zu sein.

Thomas[1]) berichtet, daß Chloroform die Alkalescenz des Blutes herabsetzt, während Äther keine derartige Wirkung besitzen und sogar die Kohlensäure verringern soll.

J. de Haen und H. Zeehuisen[2]) finden dagegen auch für die Chloroformnarkose keinen Einfluß auf die Blutalkalescenz.

Nach F. Foderà und M. Ragona[3]) hat Äther beim Hunde und beim Kaninchen keinen Einfluß auf die Blutalkalescenz. Ebenso wird keine Änderung der Alkalescenz beobachtet, bei rascher mechanischer Asphyxie (Verschluß der Trachea), dagegen findet eine Herabsetzung der Blutalkalescenz statt, wenn die mechanische Asphyxie langsam hervorgerufen wird.

Ein Versuch sollte nun endlich direkt zeigen, ob Kohlensäureüberladung des Blutes beim lebenden Tiere, eine nachweisbare Wirkung bei der befolgten Untersuchungsmethode zeigt. Es wurde ein Kaninchen unter eine Glasglocke gebracht und in dieselbe Kohlensäure eingeleitet, bis das Tier starke Zeichen von Dyspnoe aufwies. Die Untersuchung des Blutes ergab, daß die Zeiten, in denen die vor und nach dem Versuche entnommenen, mit 1.42 proz. Na_2SO_4 verdünnten Blutproben lackfarben wurden, keine Unterschiede zeigten, die außerhalb der Versuchsfehler lagen. Das gleiche Resultat ergab ein Kontrollversuch.

Es muß jedoch bemerkt werden, daß bei diesen Versuchen, wohl die ersten Bluttropfen, die aus der Ohrarterie des Kaninchen ausflossen, eine dunkle venöse Färbung zeigten, die weiteren aber eine helle Farbe, so daß es scheint, daß der Kohlensäureüberschuß außerordentlich schnell aus dem Blute wieder verschwindet.

1) Dieses Archiv 41, p. 1.

2) Jahresbericht über Tierchemie 1899, p. 204. 

3) Jahresbericht über Tierchemie 1899, p. 207.



Es ist also nicht gelungen Anzeigen dafür zu finden, daß das Blut während der Narkose Änderungen erleidet, wie Köppe sie beobachtet hat, und daß solche Veränderungen vielleicht durch weitere kompensiert oder dem Nachweise entzogen wurden.

Es steht dies in Übereinstimmung mit Versuchen von Mankak, der auch bei einem tief mit Äther narkotisiertem Tiere im Blute keine Auflösung von roten Blutkörperchen beobachten konnte und fand, daß die Resistenz der während der Narkose entnommenen Blutproben nur geringfügige Unterschiede zeigte gegenüber dem normalen Blute.

XXVII.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.)

Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins.

Von

Dr. W. Kretschmer.

(Mit 2 Abbildungen, 3 Kurven im Text und Tafel II.)

Die Bemühungen der experimentellen Pathologie, die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins für die Klärung einer Reihe von Kreislauffragen heranzuziehen, sind während der letzten 10 Jahre sehr zahlreich gewesen. Auf verschiedenen Wegen: durch Nebennierenexstirpations- u. Implantationsversuche, durch das Studium des Angriffspunktes u. a. Methoden suchte man dies zu erreichen. Aber man kam in den wesentlichen Punkten, was die Wirkung des Adrenalins selbst anlangt, nicht viel über jene ersten grundlegenden Feststellungen von Oliver und Schäfer hinaus. Es war besonders die Flüchtigkeit der haemodynamischen Adrenalinwirkung, ihr passagerer Charakter im Tierexperiment, der übereinstimmend von allen Autoren bis in die neueste Zeit als die Haupteigenschaft immer wieder konstatiert wurde.

Gerade dieser Umstand ließ die physiologische Bedeutung der Substanz als untergeordnet erscheinen, denn wenn im Organismus die Blutdruckwirkung durch diskontinuierliche Sekretion, analog den bisher üblichen Bedingungen des physiologischen Tierexperiments zustande käme, so wäre das Adrenalin als regulierender Faktor anzusehen und würde als solcher in anderer Form dasselbe leisten, wie das sympathische Nervensystem. So wurden denn auch immer wieder Bedenken [1] [2]) laut ob das Adrenalin selbst überhaupt eine Rolle für die die Erhaltung des Blutdrucks im Organismus spiele. Dem gegenüber mehrten sich aber in den letzten Jahren die Beobachtungen, die der

1) Lewandosky, Zeitschr. f. Klin. Med. 1899.
2) Tigerstedt u. Bergmann, Skandin. Arch. f. Physiol. 1898.



ursprünglichvon französischer Seite (Brown-Séquard u. a.) theoretisch aufgestellten Forderung einer „inneren Sekretion“ experimentellen Boden brachten. Ich nenne vor allem Strehl und Weiß [1]), Ehrmann [2]) und aus neuerer Zeit O. B. Meyer [3]). Aus diesen Arbeiten, die völlig verschiedene Methoden anwandten, durfte man, wenn auch nicht mit der absoluten Sicherheit einer chemischen Analyse, so doch auf Grund physiologischen Nachweises die konstante Anwesenheit von Adrenalin im Blute annehmen.

Es muß aber nach wie vor unerläßlich bleiben, aus der experimentell erschlossenen Wirkungsweise des Adrenalins selbst Anhaltspunkte für eine physiologische, d. h. zweckmäßige Bedeutung der Substanz im Kreislauf zu finden und insbesondere die Frage zu entscheiden, ob das Adrenalin kontinuierlich oder nur regulatorisch auf den Blutdruck und Gefäßtonus wirken kann. Dies war der Zweck der nachfolgenden Untersuchungen. Da die bisher gepflogene qualitative Betrachtungsweise die aufgeworfene Frage offen läßt, war es geboten, das Problem mehr von der quantitativen Seite her in Angriff zu nehmen und zunächst die theoretischen Aussichten für die in der Fragestellung geforderte Dauerwirkung zu prüfen. Dafür gab die Alkaloidnatur des Adrenalins den natürlichsten Ausgangspunkt. Nach unserer allgemeinen Kenntnis der Alkaloidwirkung steht der Vorstellung a priori nichts im Wege, daß durch Adrenalin ein Zustand wie der einer dauernden Vermehrung des Gefäßtonus erzeugt werden könnte, denn das Adrenalin kann als Alkaloid in der Zelle seiner spezifischen Affinität gespeichert [4]) werden.

Schwierigkeiten entstehen indessen, wenn man die Möglichkeit der Dauerwirkung durch Adrenalin in Berücksichtigung der neueren Straubschen Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus gewisser Alkaloide des Typus des Muskarin's [5]) erwägt. Zu diesen Alkaloiden gehört offenbar auch das physiologisch Reizwirkung äußernde Adrenalin.

Beobachtungen von Weiß und Harris [6]), Ehrmann [7]) u. a., daß sich durch Blut, das einem Tiere nach dem Abklingen einer Adrenalinwirkung entnommen war, bei einem 2. Tiere aufs neue eine Blutdrucksteigerung erzeugen ließ, können dahin gedeutet

1) Pflügers Archiv Bd. 86.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 53.

3) Zeitschr. f. Biologie 1906.

4) Straub, Pflügers Archiv Bd. 98, 1903.

5) Centralblatt für Physiol. Bd. XIX Nr. 10 und Pflügers Archiv 1907, Bd. 119, p. 117 ff.

6) Pflügers Arch. Bd. 103. 7) l. c.



werden, daß auch beim Adrenalin ein ähnlicher Wirkungsmodus, wie es Straub [1]) für das Muskarin nachgewiesen hat, vorliege. Für diese Wirkung hat Straub [2]) folgenden Mechanismus aufgestellt:

1. Gift, das in die spezifisch empfindliche Zelle schon eingedrungen ist, ist wirkungslos.
2. Gift, das noch nicht eingedrungen ist, ist gleichfalls wirkungslos.
3. Nur während und durch das Eindringen des Giftes selbst kommt die Wirkung zustande.

Mit anderen Worten, sobald ein Stillstand der Giftaufnahme aus dem Blut ins Innere der spezifisch empfindlichen Zelle eingetreten ist, also ein chemisches Gleichgewicht besteht, hört die Wirkung des Giftes auf. Würde also das Adrenalin dem Wirkungstypus des Muskarins in allen Punkten folgen, so wäre es überhaupt unmöglich, daß es eine Dauerwirkung äußern könnte, es würde vielmehr bald ein „Sättigungspunkt" am Orte der Wirkung erreicht (vergl. die oben zitierten Versuche von Weiß u. Harris u. Ehrmann) und deshalb ähnlich wie beim Muskarin jede weitere Giftzufuhr im Blut ohne Effekt sein.

Demnach war zunächst zu ermitteln, ob dieser a priori postulierte Sättigungspunkt im Experiment zu ermitteln ist. Es mußte zu diesem Zwecke dem Versuchstier fortgesetzt Adrenalin beigebracht werden. Ist ein solcher Sättigungspunkt zu erreichen, so muß die Wirkung am Blutdruck mit zunehmender Giftapplikation abnehmen und schließlich trotz Adrenalinzufuhr überhaupt ausbleiben.

A. Versuche mit diskontinuierlicher Applikation von Adrenalin.

Eine gleiche Menge einer Adrenalinlösung von bekannter Konzentration (stets frisch bereitet) wurde Kaninchen in bestimmten unter sich gleichen Zeitintervallen in die V. jugularis unter Urethannarkose injiziert und der Blutdruck von der Carotis aus mit einem elastischen Tonographen mit Drucküberträgung durch Flüssigkeit dauernd registriert. Am Schlusse jedes Versuches wurde dieser mit einem Quecksilbermanometer geaicht. (Gegen Gerinnung wurde Blutegelextrakt intravenös injiziert.)

Versuch I. Dat. 2. VI. 07. Kaninchen von 1,7 kg Gewicht. Adrenalinlösung (1 : 100000). Einzeldosis 2 ccm (= 0,00002 g Adrenalin); Intervalle von 5 Min.; Zahl der Injektionen 20. Wirkung: momentaner Anstieg des Blutdrucks um 70 – 75 mm Hg (= 100 % des normalen

1) Centralblatt f. Physiolog. Bd. XIX, Nr. 10 und Pflügers Archiv 1907, Bd. 119, p. 117 ff.

2) l. c.



Blutdrucks) von der ersten bis zur letzten Injektion an Höhe unter sich gleich. (Fig. 1.)

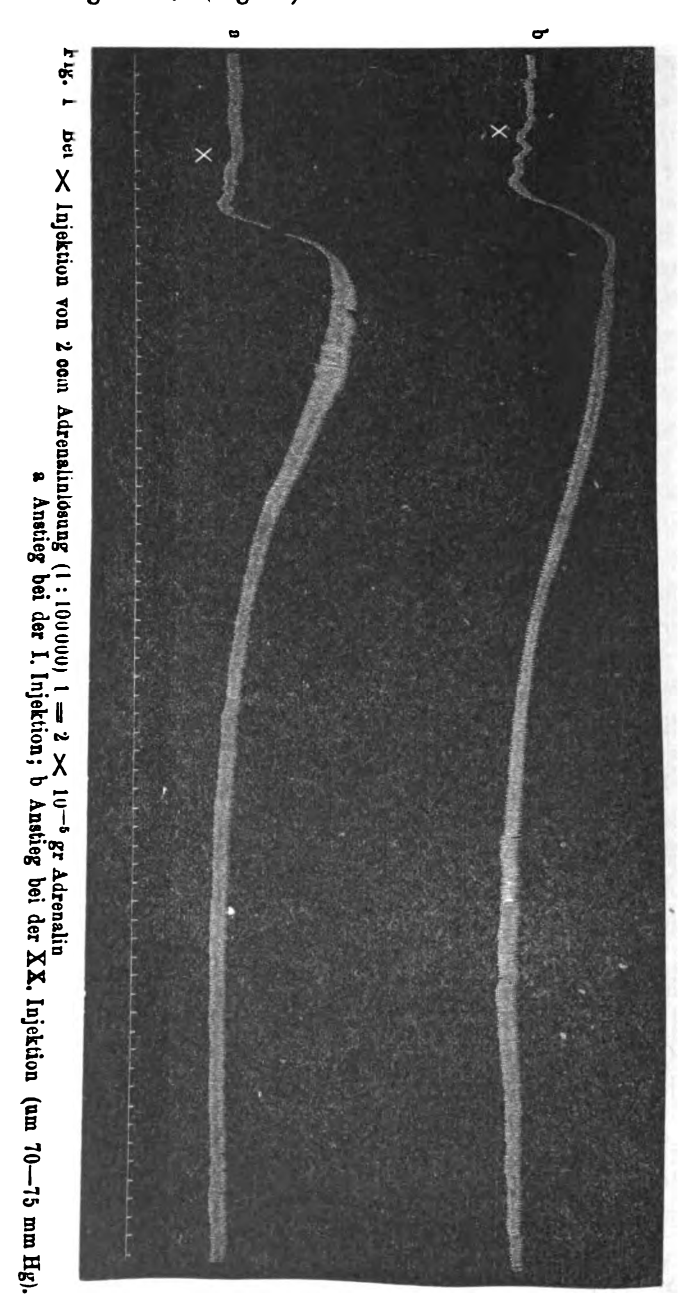


Fig. 1. Bei × Injektion von 2 ccm Adrenalinlösung (1 : 100000) 1 = 2 × 10^{-5} gr Adrenalin
a Anstieg bei der I. Injektion; b Anstieg bei der XX. Injektion (um 70—75 mm Hg).

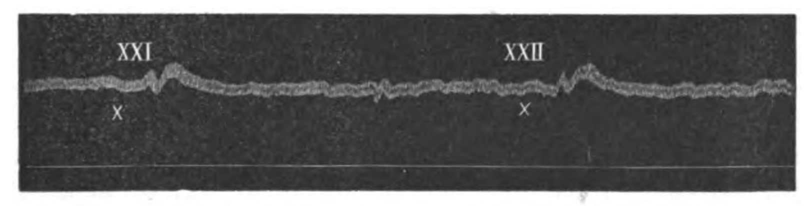
Schon dieser eine Versuch läßt unzweideutig erkennen, daß mit derselben Adrenalinmenge genau derselbe blutdrucksteigernde Effekt beliebig oft hintereinander erzeugt werden kann, daß sich also die Anspruchsfähigkeit der Gefäße weder im Sinne einer Ermüdung (wie dies mehrfach in der Literatur angenommen wurde) noch umgekehrt im Sinne einer zunehmenden Empfindlichkeit durch eine Art von Cumulation ändert. Die in diesem Versuche angewandte Einzeldosis war eine hohe und brachte den Blutdruck auf das Doppelte seiner normalen Höhe.

Versuch 3. Dat. 4. VI. 07. Kaninchen von 2,1 kg Gewicht. Einzeldosis 0,000006 g Adrenalin in 2 ccm phys. Kochsalzlösung. Injektionen in Pausen von 10 Min. Wirkung: Momentaner, aber noch deutlich sich markierender Anstieg in gleicher Weise bei sämtlichen Injektionen.

Im Gegensatz zum vorhergehenden Versuch wurde hier eine sehr kleine Adrenalinmenge angewandt, dieselbe stellte zugleich den unteren Schwellenwert der blutdrucksteigernden Wirkung dar (= 0,000003 p. Kg. Tier). Auch hier verhält es sich wie im vorausgegangenen Versuch, stets gleicher Effekt!

Zur Kontrolle dieses Versuches sei ein weiterer angeführt:

Versuch 4. Dat. 5. VI. 07. Kaninchen von 1,7 kg Gewicht. Injektion von 0,000005 g. Adrenalin in 2 ccm in Pausen von 2 Min. Zahl der Injektionen 30. (Fig. 2).



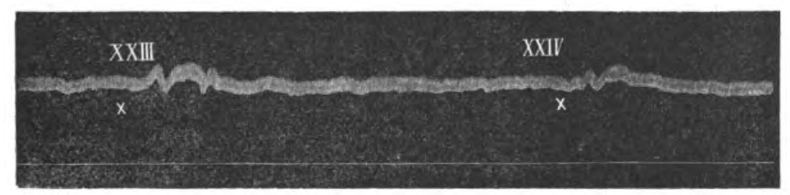


Fig. 2. Versuch IV. Injektion von 5×10^{-6} gr Adrenalin in Pausen von 2′. Injektion XXI, XXII, XXIII und XXIV.

Es ergibt sich auch bei einer Adrenalinmenge, die ca. das Doppelte des oben festgestellten unteren Schwellenwertes betrug, eine stets gleiche Blutsdrucksteigerung bei beliebig häufiger Wiederholung.

Zusammenfassend läßt sich darnach als Resultat dieser Versuche bezeichnen:

I. Bei diskontinuierlicher intravenöser Adrenalinzufuhr läßt sich mit einer bestimmten Adrenalinmenge stets derselbe blutdrucksteigernde Effekt beliebig oft hintereinander erzeugen.

II. Die Blutdrucksteigerung wächst mit der injizierten Adrenalinmenge.

III. Auch durch große Adrenalinmengen läßt sich bei diskontinuierlicher Applikationsweise eine dauernde Blutdrucksteigerung nicht erzielen.

Wendet man diese Tatsachen auf die oben angestellte theoretische Erwägung an, so muß man daraus schließen, daß ein Gleichgewichtszustand beim Adrenalin nicht erreicht wird, daß es also mindestens in diesem Punkt vom Typus des Muskarins abweicht. Warum dies beim Adrenalin nicht der Fall ist, wird später noch zu erörtern sein. Damit daß aber kein Gleichgewicht eintritt, steht auch theoretisch einer Dauerwirkung nichts mehr im Wege.

B. Versuche mit kontinuierlichem Einfließen von Adrenalin.

Die Gleichartigkeit der Reaktion der Gefäßwand auf rhythmisch erfolgende Einzelreize, wie sie in den bisherigen Versuchen zu Tage getreten ist, konnte schon als eine Hindeutung auf die Möglichkeit angesehen werden, durch ein maximales Zusammendrängen der unter sich gleichen Einzelwirkung mit a. W. durch ein perpetuelles Zufließenlassen von Adrenalin mit einer konstanten Geschwindigkeit eine ebensolche konstante Wirkung von ununterbrochener Dauer zu erzielen. Es wurden dadurch außerdem die Verhältnisse einer konstanten inneren Sekretion im Organismus am getreuesten nachgeahmt.

Zu dem Zweck wurde zunächst ein Arrangement nach dem Prinzip der Mariotte'schen Flasche getroffen. Ich übergehe die technischen Einzelheiten, denn es ließ sich auf diese Weise die Konstanz des Adrenalinzuflusses nicht genügend unterhalten. Immerhin enthielten die Kurven einiger dieser Vorversuche Andeutungen einer Dauerwirkung, umgekehrt markierte sich an einzelnen Stellen die Ungenauigkeit der Regulierung in Form von Blutdruckschwankungen. Es galt daher die Methode zu verbessern.

Die endgültige Methode gestaltete sich schließlich folgendermaßen: Statt des Prinzips der Mariotte'schen Flasche wurde das



eines konstanten Überdruckes angewendet und an Stelle des bisher benutzten, als unzweckmäßig erkannten, verstellbaren Quetschhahns wurde eine Glaskanüle gesetzt, in deren Verlauf eine capillare Strecke eingeschaltet war. Die Kanüle wurde in die Vene eingebunden. Im einzelnen war die Zusammensetzung des Apparates folgende (s. Abbildung Fig. 3 u. 4): Eine Flasche (L) mit doppeltem Tubus und von großem Volumen (3 Ltr.) diente als Druckluftreservoir, sie war einerseits verbunden mit einem doppelschenkligen Quecksilbermanometer und einer kleinen Pumpe für die Luftzufuhr [1]), anderseits mit dem Gefäß (von 300 ccm Volumen) für die Aufnahme der Adrenalinlösung (A). Von dem Boden der Adrenalinflasche ging die Zuleitung zu der oben erwähnten Venenkanüle ab. Das ganze System war luftdicht abgedichtet. Die Volumina der beiden Flaschen waren

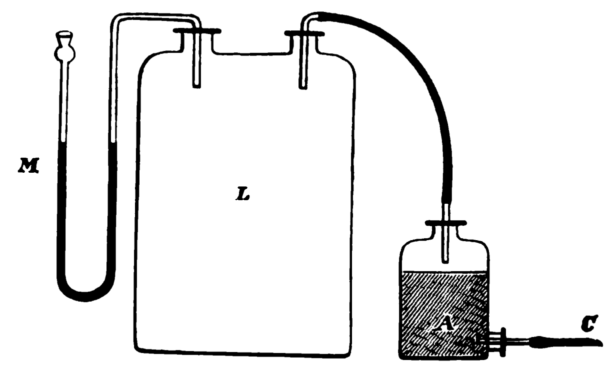
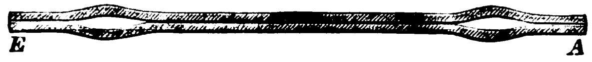


Fig. 3. L = Druckluftbehälter, A = Adrenalinbehälter, M = Quecksilbermanometer, C = Kanüle.

(c = kapillare Strecke)



Kanüle.

Fig. 4. Kanüle im Längsdurchschnitt. E = Einfluß, A = Ausfluß, c = kapillare Strecke.

so gewählt, daß durch das Ausfließen der für die lange dauernden Versuche gewöhnlich benötigten 200 ccm Adrenalinlösung die Druckhöhe im System nur um einige Prozent abnehmen konnte. Außerdem wurde der manometrisch gemessene Druck noch durch die Pumpe auf konstanter Höhe erhalten. Die Geschwindigkeit des Einfließens der Adrenalinlösung in das Versuchstier ist so eine Funktion des Drucks in der Druckflasche und durch diesen zu

---

1) In der Figur weggelassen.

variieren. Die zu verschiedenen Drucken gehörende Ausflußgeschwindigkeit aus der kapillaren Strecke wurde vor und nach dem Versuch ermittelt, so war z. B. das Minutenquantum, wie Tabelle zeigt bei:

Überdruck (P) in mm Hg	Ausflußmenge in ccm
25	1
50	2
100	3,3

Versuch 8. Dat. 19. VI. 07. Kaninchen von 1,8 kg Gewicht, Adrenalinlösung (1 : 100 000). Zuleitung von Adrenalin unter $P = 25$ mm Hg (entsprechend 0,00001 g Adr. p. Min.). Wirkung: Der normale Blutdruck (v. 70 mm Hg) steigt um 30 mm Hg, hält sich auf dieser Höhe, um bei Abstellung des Adrenalinzuflusses prompt zur Norm zurückzukehren. Wiederholung derselben Zuflußgeschwindigkeit ruft denselben Effekt hervor. $P = 40$; Wirkung: Anstieg des Blutdruckes um 45 mm Hg, Verharren auf dieser Höhe, Absinken zur Norm erst nach Abstellung des Adrenalins. $P = 70$; Wirkung: Steigerung des Blutdrucks wiederum um 45 mm Hg, dann konstantes Niveau. Rückgang nach Adrenalin-

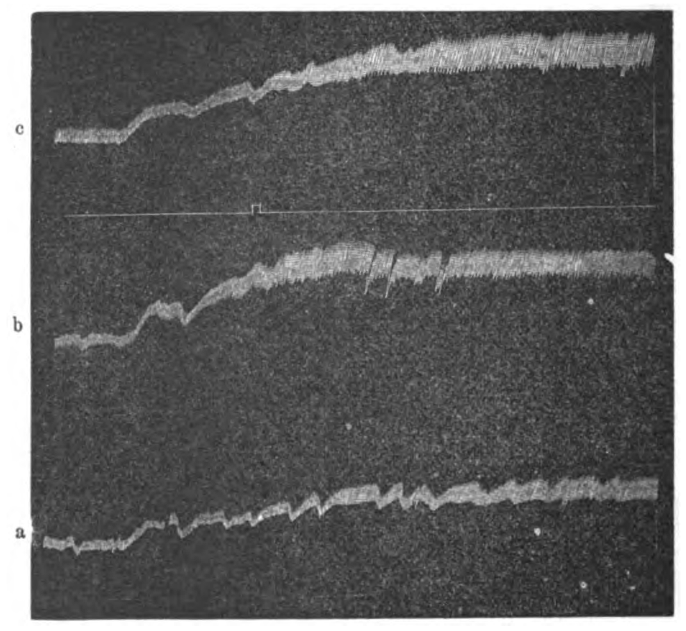


Fig. 5. Versuch VIII. Adrenalinzufluß a bei $P = 25$ mm Hg entsprechend 0,00001 gr Adr. pro Min. Blutdrucksteigerung um 30 mm Hg; b bei $P = 40$: Blutdrucksteigerung um 45 mm Hg; c bei $P = 70$ desgl.

abstellung zur Norm. Der Blutdruck am Ende des Versuches hat genau die Anfangshöhe bewahrt.

In diesem Versuch wurde also in der Tat eine dauernde Blutdrucksteigerung während des kontinuierlichen Zufließens von Adrenalin bei der angewandten Zuflußgeschwindigkeit von 0,00001—0,00002 Gramm pro Min. und darüber erreicht. Die Blutdrucksteigerung zeigte eine gleichsinnige Zunahme mit der Steigerung der Einflußgeschwindigkeit. Es fiel aber auf, daß die Blutdrucksteigerung bei der letzten Variation der Zuflußgeschwindigkeit über 2 ccm hinaus nicht weiter zugenommen hat.

Um diese letzte Beobachtung weiter zu verfolgen, ist der folgende Versuch angestellt worden:

Versuch 10. Dat. 25 VI. 07. Kaninchen von 2,4 kg Gewicht. Tiefe Urethannarkose, normaler Blutdruck 60 mm Hg; Adrenalinlösung (1 : 100 000). Einfließen des Adrenalin bei $P = 40$. Wirkung: Langsamer, gleichmäßiger Anstieg des Blutdrucks um 45 mm Hg, Verharren auf diesem Niveau, Absinken zur Norm (nach geringer negativer Nachwirkung) in 6 Min. erreicht. Bei Wiederholung: völlig gleiches Verhalten;

$P = 60$. Wirkung: Zuerst Anstieg des Blutdruckes um 55 mm Hg, innerhalb 2 Min. stellt er sich jedoch auf 45 mm Hg + 60 des normalen Blutdrucks also 105 mm Hg ein, bleibt nun konstant auf dieser Höhe bis er bei weiterer Steigerung von $P = 80$ abermals um 10 mm ansteigt, um nach Verlauf von 3 Min. wieder das vorherige Niveau von 105 mm einzunehmen, das er dann einhält, solange Adrenalin unter $P = 80$ einfließt, dann sinkt der Blutdruck zur Norm.

Zweimalige Wiederholung des Einflusses bei $P = 80$ ruft jedesmal genau dieselben Verhältnisse hervor, dabei wird die letzte Einschaltung lange unterhalten, sie hält den Blutdruck dauernd auf 105. Während des ganzen Versuches fließen 1,2 mg [1]) Adrenalin zu.

Die Beobachtung einer oberen Grenze der blutdrucksteigernden Wirkung im vorletzten Versuche ist also durch den letztgenannten Versuch bestätigt. Die Grenze lag auch hier wieder bei einer Zuflußgeschwindigkeit von 2 ccm einer Lösung (1 : 100 000) p. Min. und die dabei auftretende Blutdrucksteigerung betrug 75 Proz. des normalen Blutdrucks. Eine weitere Steigerung der Einflußgeschwindigkeit konnte den Gefäßtonus nicht mehr nennenswert vermehren.

In den folgenden Versuchen wurde aus äußeren Gründen eine andere Kapillar-Kanüle verwandt, deren Aichung ergab pro Min.:

1) In 120 ccm Lösung; die Flüssigkeitsmenge an und für sich kann keine Blutdruckerhöhung machen (Kontrollversuche).



P	Ausflußmenge (ccm)
50	1,2 (= 25 Kan. I)
100	2,0 (= 50 Kan. I)
125	2,5
150	2,7
200	4,0

Der folgende Versuch sollte Aufschluß geben über das Verhalten bei sehr hohen Einflußgeschwindigkeiten. Zur Vermeidung von Wiederholungen sei der Verlauf des Versuches nur in Stichworten skizziert:

Versuch 11. Dat. 17. VI. 07. Kaninchen von 1,9 kg Gewicht. Urethannarkose, normaler Blutdruck 70 mm Hg. Adrenalinlösung 1 : 100000. Beginn mit $P = 50$ (= 1,2 ccm p. Min.) Wirkung: Blutdruck von 120 mm Hg (Zunahme um 50 mm = 75%).

$P = 100$ (= 2 ccm p. Min.). Wirkung: Blutdruck von 150 mm Hg (Zunahme um 80 mm Hg, also etwas mehr als 100%); Konstanz bis zur Abstellung; Absinken zur Norm.

Durchtrennung beider N. vagi.

$P = 180$. Wirkung: Blutdruck von 160 mm, stellt sich nach wenigen Minuten auf 150 mm ein; dann Konstanz.

$P = 220$. Wirkung: Wiederum Anstieg auf 160 mm, dann Rückgang auf 150 mm. Konstanz!

$P = 280$. Wirkung: sofortige Einstellung des Blutdrucks 150 mm

Nach Wiederholung dieser letzten Einflußgeschwindigkeit (= 6 ccm in 1 Min.) dauert die Rückkehr des Blutdruckes zur Norm ca. 10 Min. Auf diese Erscheinung wird später noch genauer einzugehen sein. Die Gesamtmenge des während des ganzen Versuches eingeflossenen Adrenalins betrug 1,6 mg Adrenalin.

Auch bei diesen sehr hohen, die als maximal wirksam gefundenen Werte um das Doppelte und Dreifache übersteigenden Infusionsgeschwindigkeiten, tritt ein völlig analoges Verhalten zu Tage, wie bei den mittleren und maximalen Geschwindigkeiten; auch hier dauernde Blutdrucksteigerung. Die maximale Wirksamkeit liegt wieder bei 2 ccm p. Min. Die dabei auftretende Blutdrucksteigerung erreichte diesmal 100 Proz. des normalen Druckes.

Über die Wirkung sehr hoher Einflussgeschwindigkeiten wurde in einem anderen Versuche noch eine wichtige Beobachtung gemacht:

Versuch 12. Dat. 27.VI.07. Kaninchen von 1,6 kg Gewicht. Durchtrennung beider N. vagi. Beginn mit der Einflußgeschwindigkeit von maximaler Wirkung ($P = 100$): Steigerung des Blutdrucks um 100%. Innerhalb weniger Minuten wird P gesteigert bis zu $P = 180$, wobei der Blutdruck immer konstant und maximal gesteigert bleibt. Als

kurz darauf weiter auf $P = 200$ (= 4,0 ccm p. Min.) gesteigert wird, erfolgt momentan der Tod durch Herzlähmung (s. Fig. 6 Tafel).

Es wurde oben kurz die lange Dauer der Rückkehr des Blutdrucks zur Norm am Schluss des Versuches 11 erwähnt. Dies führte dazu, einerseits die Latenzzeit (= Zeit vom Einschalten des Adrenalinzuflusses bis zum Beginn der Blutdrucksteigerung) und andererseits die Zeit des Absinkens des Blutdrucks vom Moment der Sistierung des Adrenalinzuflusses bis zur Erreichung der normalen Blutdruckhöhe für die verschiedenen Einflußgeschwindigkeiten vergleichend festzustellen.

Versuch 13. Dat. 28. VI. 07. Kaninchen von 1,5 kg Gewicht. Adrenalinlösung (1 : 100 000). Es werden nacheinander ein- und ausgeschaltet $P = 20$, 40, 60, 80, 100, 120 und 140, der Moment der Ein- und Ausschaltung genau durch elektromagnetisches Signal markiert und durch Abmessen auf der Zeitabszisse die Dauer der einzelnen Perioden festgestellt. S. Tabelle III und Tafel: Fig. I, II, III, IV.

Tabelle III.

P	Latenzzeit	Rückkehr zur Norm
20	10″	2,4′
40	10″	2,7′
60	10″	2,7′
80	10″	3,0′
100	10″	3,2′
120	10″	5,2′
280	10″	10′ (Vers. 11)

Es geht aus diesen Zahlen hervor:

Daß die Latenzzeit der Wirkung für alle Einflußgeschwindigkeiten die gleiche ist, daß die Dauer der Rückkehr zur normalen Blutdruckhöhe nach Abstellung des Adrenalinzuflusses dagegen in weiten Grenzen proportional der Einflußgeschwindigkeit ist.

In demselben Versuche wurde dann noch die Frage geprüft, ob sich auch bei ganz geringer Einflußgeschwindigkeit, deren in der Zeiteinheit einströmende Adrenalinmenge dem unteren Schwellenwert der Wirksamkeit (vergl. diskont. Versuche) nahe steht, eine konstante Blutdrucksteigerung erzielen lasse.

Fortsetzung von Vers. 13: Es wurde $P = 20$ mm eingeschaltet Wirkung: Blutdrucksteigerung von 10—12 mm; nach Unterbrechung prompter Abfall zur Norm, dann Einfließen unter $P = 20$ mm während 3 Stunden; völlige Konstanz der Blutdrucksteigerung. Nach Abstellen des Zuflusses kehrt der Blutdruck zur Norm zurück.

Es zeigen also auch solche minimale Einflußgeschwindigkeiten,

wenn sie nur hinreichen, Blutdrucksteigerung zu machen, eine volle Übereinstimmung mit den mittleren und maximalen.

Resultate der Versuche mit kontinuierlichem Einfließen:

I. Konstante Adrenalinwirkung ist nur möglich durch und während konstanten Adrenalinzuflusses d. h. bei kontinuierlicher Sekretion.

IIa. Die blutdrucksteigernde Wirkung wächst mit der Einflußgeschwindigkeit des Adrenalins.

IIb. Es besteht eine obere Grenze (bei 2 ccm in 1 Min. = 0,00002 g Adrenalin für das Kaninchen), über die hinaus weitere Steigerung der Zuflußgeschwindigkeit keine Steigerung des Blutdrucks mehr erzielt, Die maximale Blutdrucksteigerung beträgt 75—100 Prozent d. Norm.

III. Innerhalb der sub IIb genannten Grenze kann man mit jeder Zuflußgeschwindigkeit die Blutdrucksteigerung anscheinend beliebig lang (erprobt bis zu 3 Stunden) unterhalten. Die rasch erreichte Blutdruckhöhe bleibt konstant.

IV. Beim Übergang von einer höheren zu einer niedrigeren Einflußgeschwindigkeit (oder umgekehrt) stellt sich der Blutdruck stets auf die neue Geschwindigkeit ein.

V. Dies gilt bis zu einem gewissen Maximum, wird dieses überschritten, so tritt sofortiger Tod ein (Vers. 12).

VI. Die Latenzzeit ist bei allen Zuflußgeschwindigkeiten annähernd die gleiche.

VII. Nach Unterbrechung des Adrenalinzuflusses kehrt der Blutdruck auf seine normale Höhe wieder zurück.

VIII. Die Dauer der Nachwirkung ist in weiten Grenzen, proportional der abgestellten Zuflußgeschwindigkeit des Adrenalins d. h. proportional der im Moment der Unterbrechung im Blut noch enthaltenen Adrenalinmenge. Es besteht also Wirkung nur während der Anwesenheit von Adrenalin in der Außenflüssigkeit (Blut).

Hält man die Resultate der Versuche mit diskontinuierlicher und kontinuierlicher Zufuhr von Adrenalin gegeneinander, so sind bezüglich seines Wirkungsmechanismus die 2 Tatsachen zu vereinen:

1. Die oben sub A bewiesene Tatsache, daß in praxi im Organismus kein Gleichgewicht erreichbar ist.

2. Die jetzt sub B gefundene, daß nur während der Anwesenheit des Adrenalins im Blut Wirkung besteht.

Darnach wird die Hypothese der Adrenalinwirkung wahrscheinlich, daß dieses in der Tat als „Reizgift" wirkt und bis zu einem gewissen Grad dabei dem Wirkungsmodus des Muskarin's folgt, indem wie bei diesem die Differenz der Konzentration außen im Blut und innen im Zellprotoplasna für das Zustandekommen der Wirkung maßgebend ist. Das Adrenalin unterscheidet sich aber insofern vom Muskarin, als das Gleichgewicht, das schließlich ebenso wie beim Muskarin eintreten müßte, offenbar nicht zustande kommt, also wohl durch einen besonderen Prozeß fortwährend gestört wird.

Man kann dafür wohl mit einigem Recht eine beständige rasche Zerstörung des Adrenalins im Zellinnern verantwortlich machen. Es kommt dafür in erster Linie die Labilität des Adrenalinmoleküls gegen Oxydation bes. in alkalischer Lösung in Betracht, die es mit seiner Muttersubstanz dem Brenzkatechin gemeinsam hat. Übrigens haben schon Embden und v. Fürth[1]) in spec. darauf gerichteten Versuchen die Alkaliempfindlichkeit des Adrenalins als die Ursache seiner Zerstörung im Organismus wahrscheinlich gemacht.

Die Annahme einer raschen Zerstörung des Adrenalins im Zellinnern gibt zugleich auch die Erklärung für die Beobachtung der Überdauer der Wirkung nach Abstellung des Adrenalinzuflusses, die offenbar genau so lange anhält, als das Blut Vorrat an Adrenalin hat, dieser aber wird proportional der stattgehabten Einflußgeschwindigkeit sein. Man kann nebenbei daraus vielleicht den indirekten Schluß ziehen, daß das Adrenalin im Blut selbst weniger rasch zerstört wird, was mit den direkten experimentellen Versuchen von Emden und v. Fürth im Einklang stünde.

Als die wesentlichste Feststellung der Versuche mit kontinuierlicher Adrenalinapplikation muß jedoch die Möglichkeit dauernder Blutdrucksteigerung angesehen werden, denn sie ist geeignet, die bisherigen Anschauungen über die Adrenalinwirkung und -Bedeutung in einem sehr wichtigen Punkte zu erweitern, um den sich eine Reihe von Untersuchern erfolglos bemüht haben. So betonte W. Erb d. j.[2]) noch in einer Arbeit aus dem vergangenen Jahre: „Was die Möglichkeit anlangte, den Blutdruck mit Suprarenin dauernd hochzuhalten, so ergab sich aus diesen und anderen ad hoc angestellten Versuchen,

---

1) Über die Zerstörung des Suprarenins (Adrenalins) im Tierkörper. Hofmeisters Beiträge Bd. IV, 421.

2) Deutsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 88.

daß länger als 1/4 Stunde andauernde bedeutendere Druckerhöhungen nur mit Suprareninدosen zu erzielen waren, die schon sehr stark toxisch wirkten."

In der ganzen, sehr ausgedehnten Literatur über das Adrenalin habe ich nur einige gelegentliche Angaben über protrahiertere, blutdrucksteigernde Wirkung finden können.

O. von Fürth[1]) beobachtete gelegentlich der physiologischen Prüfung der Produkte seiner Adrenalin-Isolierungsversuche in einem Fall, daß eine bei einmaliger Injektion als letal erprobte Dosis von 5 mg seines Präparates bei langsamem Einfließenlassen eine Blutdrucksteigerung während 1 Stunde hervorbrachte; ebenso konnte er bei einem Tier, dessen Blutdruck er durch Kaliumchloridwirkung fast bis zum Nullpunkt erniedrigt hatte, diesen durch langsame Infusion von Adrenalin während 20 Min. über der Norm erhalten. Der Autor hat wohl selbst keinen besonderen Wert auf die prinzipielle Bedeutug seiner Beobachtung gelegt und so kam es, daß sie weiterhin in der Literatur unbeachtet geblieben ist. Ich habe seine Angabe erst nach Abschluß meiner Versuche gefunden.

Ferner sahen O. Löwi und H. Meyer[2]) bei ihren vergleichenden Untersuchungen über synthetische, dem Adrenalin nahestehende Produkte, daß durch eine große Dosis (0,5 g) des Methylaminoketons bei subkutaner Injektion der Blutdruck für längere Zeit erheblich gesteigert wurde, die Steigerung trat erst nach 40 Min. ein und hielt über 1 Stunde an." Es ist dies insofern eine recht interessante Feststellung, als sie der allgemeinen Erfahrung zu widersprechen scheint, daß Adrenalin bei subkutaner Injektion ohne jeden Einfluß auf den Blutdruck ist (O. Loewi[3]), v. Fürth[4]) Die Erklärung dieser scheinbaren Ausnahme liegt wohl darin, daß das Methylaminoketon nach O. Löwi und H. Meyer von einer wesentlich geringeren Wirksamkeit ist. Damit war wohl auch eine Resorption vom subkutanen Gewebe aus möglich, die für das Adrenalin selbst in Folge seiner local stark gefäßverengenden Wirkung nicht zustande kommt. Im Falle des Methylaminoketons stellte die durch subkutane Injektion einverleibte blutdrucksteigernde Substanz sozusagen ein Depot dar, aus dem diese dem Organismus bezw. dem Kreislauf wie in unserer Versuchsanordnung mit konstanter Geschwindigkeit zufließen konnte.

1) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XX. S. 24.
2) Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 53.
3) v. Noorden, Handbuch d. Pathologie des Stoffwechsels. Bd. II, 1907.
4) l. c.

Es bleibt nun noch übrig, auf die prinzipielle Bedeutung einzugehen, die der Nachweis einer dauernden Blutdrucksteigerung durch Adrenalin für die physiologische Rolle des Adrenalins im Organismus haben kann. Es ist ja damit nun ein Einklang hergestellt zwischen pharmakologischer Wirkung und der jetzt allgemein angenommenen beständigen inneren Sekretion des Adrenalins. Und man wird daher geneigt sein, dem Adrenalin auch für die Erhaltung des normalen Gefäßtonus direkte Bedeutung zuzuerkennen. Wenn auch nicht in Abrede gestellt werden soll, daß das Adrenalin wohl kaum der einzige Faktor der Unterhaltung des allgemeinen Gefäßtonus ist, so ist es andererseits doch wahrscheinlich, daß es die wesentlichste Aufgabe des Adrenalins ist, den allgemeinen Gefäßtorus mit zu bestimmen, während die nur temporär und lokal erforderliche Regulation das eigentliche Gebiet der Sympathicuswirkung sein dürfte. Weiter wird man in diesen Schlußfolgerungen auf Grund dieser Versuche nicht gehen dürfen.

Eine besondere Bedeutung endlich kann die Feststellung der Dauerwirkung des Adrenalins für die Erklärung pathologischer Blutdrucksteigerungen gewinnen und es wird spec. diejenige bei der chron. interstitiellen Nephritis dafür in Betracht kommen. Diesbezügliche Untersuchungen sind von mir in Angriff genommen.

Erklärung der Tafel II.

Fig. 6. Versuch 12. Signal (S) 1: Durchtrennung des N. vag. dect.; S 2: Durchtrennung des N. vag. sin.; S 3: Adrenalinzufluß bei $P = 100$: Maximale Blutdruckssteigerung; S 4: $P = 180$ bewirkt keine weitere Blutdruckssteigerung mehr; S 5: $P = 200$ bewirkt sofortigen Herztod (Absinken d. Blutdrucks auf 0).

Fig. 7. Versuch 13. a^{I}, a^{II}, a^{III}, a^{IV} Marken für den Adrenalinzufluß I bei $P = 40$; II bei $P = 60$; III bei $= 100$; IV bei $P = 120$. Konstanz der Latenzzeit! b^{I}, b^{II}, b^{III}, b^{IV} Marken der Adrenalinabstellung. Dauer der Rückkehr zur normalen Blutdruckhöhe annähernd proportional der Einflußgeschwindigkeit.

Anmerkung: Die Zeit der Rückkehr des Blutdrucks zur Norm, in die auch die Zeit der negativen Nachwirkung mit einbegriffen werden muß und die den Zahlen der Tabelle III zu Grunde liegt, konnte aus unseren Gründen die Raum-Anordnung hier nicht vollständig abgebildet werden.

Fig. 8. Aus Versuch 13 zeigt das Absinken des Blutdrucks von der maximalen Steigerung (m) bei $P = 100$ in Treppenform bis zur normalen Blutdruckhöhe (n) bei allmählicher Verminderung der Zuflußgeschwindigkeit ($S_1 : P = 80$ $S_2 : P = 60$ $S_3 : P = 40$ $S_4 : P = 20$ S_5 Adrenalinabstellung).



XXVIII.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Würzburg).

Über die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Säure.

Von

Dr. W. Kretschmer.

(Mit Tafel III).

In der vorhergehenden Arbeit konnte ich u. a. nachweisen, daß die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins im Tierexperiment solange andauert, als Adrenalin im Blute anwesend ist und machte die Annahme, daß die Zerstörung des Adrenalins im Organismus es ist, die der Dauer der Adrenalinwirkung entgegensteht. Für die Zerstörung des Adrenalins wurde seine Unbeständigkeit in alkalischer Lösung verantwortlich gemacht.

In weiterer Verfolgung dieses Gedankenganges kam ich zu der Vermutung, daß der Alkalescenzgrad von Blut und Gewebe für die Wirkung des Adrenalins im Blutdruckversuch eine ausschlaggebende Rolle spielen dürfte. Zur experimentellen Prüfung dieser Hypothese schien die Verminderung des Alkalescenz von Blut und Gewebe durch Einführung von Mineralsäuren, mit a. W. eine experimentelle Durchsäurung des Organismus das einfachste und sicherste Mittel zu sein, denn nach den Untersuchungen von Walter[1]) u. a. läßt sich dies bei Kaninchen sehr prompt und ohne sonstige Schädigung des Tieres spec. in seinem Blutdruck erreichen. Statt der intrastomachalen Applikation, wie Walter sie gehandhabt hat, wählte ich die intravenöse im Interesse einer genaueren Dosierung und rascheren Wirkung.

Auf Grund meiner früheren Untersuchungen[2]) mußte durch die Bestimmung der Zeit der Rückkehr des Blutdrucks zur

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 7 (1877).

2) Siehe die vorstehende Arbeit. Arch. f. exp. Path. u. Pharmako. Bd. 57, Heft 5/6.



Norm nach Unterbrechung des Adrenalinzuflusses (im weiteren einfach „Rückkehrzeit" genannt) der Einfluß der Säurezufuhr am sichersten zu prüfen sein, denn es mußte ein Vergleich der „Rückkehrzeit" beim Tier mit normaler Blutalkalescenz mit derjenigen beim Tier mit verminderter Blutalkalescenz bei letzterer eine Verlängerung dieser Zeit ergeben.

Es wurde also im Blutdruckversuche bei einem Kaninchen (von 2,3 kg) zunächst Adrenalin (1 : 100 000) mit bestimmter Geschwindigkeit und eine bestimmte, gleiche Zeit lang (5 Min.) intravenös mit der in der vorhergehenden Arbeit beschriebenen Methode zugeführt und die „Rückkehrzeit" bestimmt. Es wurden so nacheinander P [1]) = 60, 100, 140, 170 und 200 infundiert. Darnach wurde Salzsäure (1 : 100 000) aus einer Bürette in die andere V. jugularis mit einer Geschwindigkeit von ca. 1 ccm pro Min. zugeleitet. Der normale Blutdruck zeigte daraufhin keinerlei Alteration. Nachdem ca. 20 ccm. eingeflossen waren, wurde wieder Adrenalin in genau derselben Weise und Reihenfolge wie zuvor appliziert und wieder die „Rückkehrzeit" bestimmt. Die so erhaltenen Vergleichswerte sind in der folgenden Tabelle verzeichnet (vergl. außerdem die Tafel).

Tabelle.

P = Überdruck in mm-Hg	Rückkehrzeit vor	Rückkehrzeit nach u. während Säurezufuhr
60	15″	20″
100	20″	54″
140	25″	3′
170	45″	5′
200	50″	5′

Es wurden im Ganzen 75 ccm der HCl-lösung (1 : 100 000) infundiert; der Blutdruck hatte am Ende des Versuches seine normale Höhe wieder erreicht, auch sonst zeigte das Tier keine spez. auf Säurewirkung zu beziehende Störungen. Die Gesamt-Adrenalinmenge betrug 150 ccm. Adrenalinlösung (= 1,5 mg Adrenalin) innerhalb $3^1/_2$ Std.

Die Sektion des durch Verblutung getöteten Tieres ergab makroskopisch negativen Befund. Die mikroskopische Untersuchung von Herz und großen Gefäßen wird Herr Privatdozent Dr. B. Fischer in Bonn übernehmen.

1) *P* = Überdruck in mm Hg, entsprechend einer Geschwindigkeit von 1.1, 2.0, 2.5, 3.0 und 4.0 ccm Adrenalin (1 : 100 000) pro Min.

Wie aus den Tabellen ohne weiteres ersichtlich ist, hat die Säurezufuhr eine mit der Steigerung der Zuflußgeschwindigkeit des Adrenalins zunehmende, beträchtliche Verlängerung der „Rückkehrzeit" bis zum 5—6fachen Werte zur Folge gehabt und man wird darin eine Bestätigung der oben gemachten Annahme sehen dürfen, daß es gelungen ist, durch Zufuhr von Säurejonen die Hydroxyljonenwirkung zurückzudrängen und so die Zerstörung des Adrenalins im Blut und Gewebe zu hemmen.

Es wird in weiteren Versuchen, mit denen ich zur Zeit noch beschäftigt bin, der Einfluß der experimentellen Durchsäuerung auf die Adrenalinwirkung noch genauer analysiert werden müssen. Es darf aber wohl schon jetzt darauf hingewiesen werden, daß die experimentelle Variation der Zerstörungs- und Konservierungsbedingungen des Adrenalins im Organismus weitere Einblicke in die Physiologie und Pathologie des Blutdrucks verspricht.

Erklärung der Tafel III.

I, II, III zeigen die Kurven bei Adrenalinzufluß von 2.0, 3,0 und 4,0 ccm Adrenalin (1 : 100000) p. Min. I*S*, II*S* und III*S* die entsprechenden nach und während Salzsäurezufuhr. A_1, A_2, A_3 und A_1S, A_2S. A_3S bezeichnen die Marken der Adrenalinabstellung, von denen aus die „Rückkehrzeiten" gemessen wurden. Auf der Zeitabscisse entsprechen die kleinen Striche je 1 Sek., die größeren je 10 Sek.

Bemerkung: Kurve III*S* konnte aus äußeren Gründen nicht vollständig reproduziert werden.

XXIX.

Aus der medizinischen Klinik und dem pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Über Nitritvergiftung nach interner Darreichung von Bismuthum subnitricum.

Von

A. Böhme, Assistenten der med. Klinik.

Bennecke und Walter Hoffmann haben im Jahre 1906 (Münchener Medizinische Wochenschrift 1906, No. 19, Vereinsberichte) aus der hiesigen medizinischen Klinik einen plötzlichen Todesfall nach der zur Radiographie vorgenommenen Eingabe von Bismuthum subnitric. beschrieben. Nach den damals angestellten experimentellen und anatomischen Untersuchungen war angenommen worden, daß durch die dem Kinde als Nahrung verabreichte Buttermilch das Wismuthsalz gelöst und dadurch eine Wismuthvergiftung hervorgerufen worden war. Es wurde deshalb seit jener Zeit Wismuthsubnitrat zu therapeuthischen und diagnotischen Zwecken an Kinder, die mit Buttermilch ernährt wurden, nicht wieder verabfolgt. Im übrigen wurden wiederholt hier — wie allgemein üblich — Eingießungen von Wismuthsubnitrataufschwemmungen in den Magen oder den Mastdarm zu radiologischen Untersuchungen vorgenommen, ohne daß irgend welche Störungen beobachtet wurden. Im November 1906 ereignete sich leider ein ähnlicher Unglücksfall, der uns veranlaßte, der Ursache solcher Zwischenfälle erneut nachzugehen.

Ein 1 1/2 jähriges Kind, Gertrud V., wurde der med. Klinik am 1. November 1906 überwiesen. Das fast ausschließlich künstlich ernährte Kind war seit etwa einem halben Jahr in seinem Befinden sehr zurückgegangen. Es litt dauernd an Verstopfung, der Stuhl stank auffallend. Seit gestern wässrige Durchfälle und Erbrechen. Das Kind war außerordentlich zurückgeblieben; das Gewicht betrug nur 5300 gr. Das Fettpolster war sehr gering, die Haut überall in Falten abhebbar, blaß, die Muskulatur schlaff. Sehr starke floride Rachitis. Lunge und Herz normal. Das Abdomen sehr stark aufgetrieben. Durch die dün-

nen Bauchdecken hoben sich die geblähten Darmschlingen deutlich ab. Kotmassen waren nirgends zu fühlen. Stuhlentleerung erfolgte erst auf Öleinlauf, der 24 Stunden nach der Aufnahme gegeben wurde. Der Stuhl war sehr reichlich, breiig, dunkel gefärbt und hatte einen intensiv fäculenten Geruch. Nach 24 stündiger Teediät erhielt das Kind wieder eine Milchwassermischung (1 : 1), trank gut, erbrach aber nach mehreren Stunden fast die gesamte Trinkmenge. Während der nächsten Tage nur sehr geringe Nahrungsaufnahme. Eine am 3. XI. 8 Stunden nach der letzten Mahlzeit vorgenommene Magenausheberung ergab reichliche Massen zersetzt riechender geronnener Milch. Mikroskopisch fanden sich in dem Mageninhalt neben großen Fettmassen eine Anzahl von Bazillen und eine Menge von Streptokokkenketten. Um der starken motorischen Insuffizienz des Magens entgegenzuarbeiten, wurden seitdem täglich zwei Magenspülungen gemacht, und die Nahrungsmengen reduziert. Das Kind brach jetzt nicht mehr und trank gut. Die enorme Auftreibung des Abdomens bestand unverändert weiter. Um einen genaueren Einblick in die Funktionen des Magens zu gewinnen, besonders auch wegen der Frage einer Pylorusstenose, wurde eine Wismuthaufschwemmung (einige gr. Bismuthum subnitricum) mit der Schlundsonde eingegossen und das Kind mit Röntgenstrahlen durchleuchtet. Dabei zeigte sich, daß der Magen hochgradig dilatiert war. Eine verstärkte Peristaltik war nicht wahrnehmbar. Nach der Durchleuchtung wurde der Magen wieder durch Spülung möglichst von der Wismuthaufschwemmung befreit. Das Kind vertrug diese Maßnahme sehr gut und befand sich auch in den nächsten Tagen leidlich wohl. Die Nahrungsaufnahme wurde unter dem Einflusse der Magenspülung dauernd besser. Erbrechen trat nicht mehr anf. Die Stühle waren noch immer angehalten und auch von demselben intensiven Geruch. Im mikroskopischen Bilde wurden keine besonderen Anomalien, besonders keine Darmstreptokokken in größerer Anzahl gefunden.

Da der bisherige Befund den außerordentlichen Meteorismus nicht genügend erklärte, wurde zwei Tage nach der ersten Wismutheingießung am 8. XI. eine radiologische Untersuchung des Dickdarms vorgenommen. Zirka 300 ccm Kochsalzlösung mit mehreren gr. Wismuth wurden durch die weit eingeschobene Sonde allmählich in den Darm des Kindes eingeführt. Man sah nun deutlich, daß das Sigmoideum stark nach rechts verlagert war und eine Schleife bildete. Nach der Durchleuchtung wurde bei mehrfachem Lagewechsel des Kindes der Darm wieder gründlich gespült und dabei eine erhebliche Menge des Wismuthnitrats herausbefördert. Unmittelbar vor der Wismutheingießnng hatte das Kind spontan einen reichlichen tief schwarz durch Wismuth verfärbten Stuhl, der noch von der ersten Eingießung herrührte.

Die Durchleuchtung hatte also ergeben, daß das Sigmoideum verlagert oder zum mindesten verlängert und sehr beweglich war und die Neigung zur Schleifenbildung besaß. Die Obstipation des Kindes und der hochgradige Meteorismus konnten sehr wohl auf diese Anomalie zurückgeführt werden. Eine Erweiterung des Sigmoideums war im Röntgenbilde nicht sichtbar. Das Kind war nach der Durchleuchtung zunächst völlig wohl, trank ohne Brechen mit Appetit. Drei Stunden

nach der Durchleuchtung, abends 9 Uhr, als es sah, daß die anderen Kinder gefüttert wurden, verlangte es ebenfalls nach Nahrung. Kurz darauf schrie es unvermittelt schmerzlich auf und entleerte mehrere dünne Stühle. Nach einigen Minuten wiederholten sich das Aufschreien und die Durchfälle. Die Haut wird kühl, blau, der Puls sehr klein. Bei kräftiger Herzaktion wird die Atmung dyspnoisch. Das Kind verfällt von Minute zu Minute, die Cyanose nimmt einen deutlich bräunlichen Ton an, um dann allmählich tiefer Blässe zu weichen. Trotz aller angewandten Analeptica, künstlicher Atmung und Herzmassage geht das Kind rasch unter Atemstillstand zu Grunde. Das Herz schlägt noch einige Zeit kräftig weiter, erlischt dann aber auch. Zwischen dem ersten Aufschreien und dem Exitus lagen nur 20 bis 30 Minuten.

Die Ähnlichkeit der klinischen Erscheinungen mit dem von Hoffmann geschilderten Falle legten uns den Verdacht nahe, daß es sich auch hier um die Folgen der Wismuthnitrateinführung handelte. Die Sektion ergab den gleichen auffallenden Befund, wie damals: es bestand ausgesprochene Methämoglobinämie. Das gesamte Blut war braunrot verfärbt, großenteils noch flüssig. Die Schleimhaut aller inneren Organe und die Senkungsflecke der Haut zeigten den gleichen braunroten Ton. Das Spektrum ergab deutlich den Absorptionsstreifen des Methämoglobins. Die Diagnose bestätigte im übrigen unsere klinischen Befunde: Hochgradige Rachitis, starke Dilatation des Magens ohne nachweisbare Pylorusstenose. Das Mesosigmoideum ist sehr groß. Das Sigmoideum liegt in der Leiche an normaler Stelle, kann aber sehr leicht nach der rechten Seite herüber gelagert werden, sodaß es dann bis über das Coekum reicht. Im Dickdarm finden sich erhebliche Mengen von teils unverändertem, teils geschwärztem Wismuthsubnitrat. Die Dickdarmschleimhaut ist gerötet und etwas geschwollen. Eine Follikelschwellung besteht nicht.

Um die völlige Übereinstimmung aller wesentlichen klinischen und anatomischen Erscheinungen zu zeigen, sei hier der Hoffmannsche Fall noch einmal kurz rekapituliert.

Ein 3 Wochen altes, sehr dürftiges Kind von 2600 gr Gewicht wird wegen eines schweren Magendarmkatarrhs der Klinik zugeführt. Unter der Therapie bessern sich die Erscheinungen. Das Kind wird mit Buttermilch und Frauenmilch genährt. Nach 9 Tagen tritt wieder Erbrechen ein; da die Möglichkeit einer Pylorusstenose zu erwägen ist, erhält das Kind eine Aufschwemmung von 3—4 g Magister. Bismuthi in 100 cc Buttermilch und wird mit Röntgenstrahlen durchleuchtet. Nach etwa 12 Stunden Cyanose und Collaps, 3 Stunden später Exitus.

Sektion: Starke Methämoglobinämie, im Darm weißliche Massen von Bismuth. subnitr., die Dickdarmfollikel ganz leicht geschwollen. Chemisch wurden von Prof. Straub im Blut und in der Leber nicht unerhebliche Mengen von Wismuth nachgewiesen.

Also auch hier bei einem atrophischen, an Magendarmstörungen leidenden Kinde mit verlangsamter Magenentleerung plötzlich einsetzende schwere Vergiftungserscheinungen nach interner Verabreichung einiger Gramm Bismuth. subnitr., die in wenigen Stunden unter Cyanose und Collapserscheinungen zum Tode führen. Der auffallendste Befund bei der Autopsie ist auch hier die Methämoglobinämie, daneben der Nachweis von Wismuth im Blut und in der Leber.

Als Ursache des Todes wurde damals eine Wismuthvergiftung angenommen, die durch eine Auflösung des Bismuth subnitr. in der Milchsäure der Buttermilch bedingt worden sei. Die Methämoglobinämie ließ sich allerdings durch diese Annahme nicht erklären.

Herr Professor Heffter, den wir um chemische Untersuchung des von uns genauer mitgeteilten Falles V. gebeten hatten, machte auf die Ähnlichkeit der klinischen und anatomischen Erscheinungen mit einer Nitritvergiftung aufmerksam. Die Untersuchung bestätigte seine Vermutung. Im Blut sowohl wie in der Pericardialflüssigkeit ließ sich deutlich salpetrige Säure nachweisen. Die zu untersuchenden Flüssigkeiten wurden enteiweißt und das klare farblose Filtrat mit dem Lungeschen Reagenz (Sulfanilsäure und p-Phenylendiamin in essigsaurer Lösung) geprüft. Die Rotfärbung bewies die Anwesenheit von Nitriten. Im Gegensatz zu dem früheren Falle fehlte hier das Wismuth in der Leber und im Blute vollständig.

Der chemische Befund warf Licht auf beide Fälle. Es ist aus experimentellen Untersuchungen wie klinischen Beobachtungen bekannt, daß Nitrite Methämoglobinämie hervorrufen und ein Krankheitsbild erzeugen, das ganz den hier beobachteten Fällen entspricht.

Collischon (Deutsche Medizin. Wochenschrift 1889, No. 41) berichtet über 2 Fälle, in denen Erwachsene durch Verwechslung anstatt Salpeter Natriumnitrit eingenommen hatten. Im einen Falle waren in 5 Tagen 11,5 g Natriumnitrit, im anderen innerhalb zweier Tage 5,5 g verabfolgt worden. Beidemale traten Erscheinungen akuter Gastroenteritis, starke Cyanose, Methämoglobinämie, Collaps-Zustände ein, die nach Aussetzen des Mittels rasch schwanden. Binz (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 13) injizierte kleine Mengen Natriumnitrit Fröschen, Kaninchen und Hunden subkutan. Ein Hund von 4,5 kg wird durch 0,25 g Natriumnitrit in wenigen Stunden unter dem Bilde der Gastroenteritis und Methämoglobinämie getötet. — Barth (Toxikolog. Untersuchungen über Chilisalpeter 1879, Dessau) berichtet in einer unter der Leitung von Binz ange-

fertigten Arbeit über Vergiftungen von Tieren, in deren Futter zufällig Chilisalpeter gelangt war. Er zeigte, daß das Nitrat durch Digerieren mit Körnerfrüchten leicht zu Nitrit reduziert wird und bezog die Vergiftungserscheinungen auf dieses. Harnack (Archiv. intern. de Pharmacodynamie, Bd. XII) tötete eine Katze durch Verabfolgung von 5 g Natriumnitrit innerhalb 5 Minuten unter dem Bilde der Methämoglobinämie; Vergiftungen mit täglichen kleinen Dosen von 0,1—0,3 g führten nach mehreren Tagen zum Exitus (Gesamtmenge 1,05 gr. Natriumnitrit).

Die Vergiftungserscheinungen selbst werden von Binz und Harnack nur zum Teil auf die Methämoglobinämie bezogen, andere, z. B. die nervösen Erscheinungen, die Veränderungen des Magendarmtraktus auf eine direkte Einwirkung des Nitrits und seiner Reduktionsprodukte (Ammoniak, Hydroxylamin) zurückgeführt.

In unseren Fällen steht entschieden die Methämoglobinämie im Vordergrunde des klinischen Bildes. Das akute Einsetzen aller schweren Symptome zusammen mit dem Auftreten der Cyanose, die Dyspnoe, kurzdauernde Krämpfe, Erbrechen und Durchfälle erklären sich aus der plötzlichen Unfähigkeit des Blutes, die Gewebsatmung zu unterhalten, der Tod erfolgt unter den Zeichen der akuten Erstickung.

Die im Blut gefundene salpetrige Säure war mit großer Wahrscheinlichkeit von den Nitratmengen abzuleiten, die mit dem Wismuthpräparat in den Körper eingeführt waren.

Auch der von Hoffmann mitgeteilte Fall dürfte die gleiche Erklärung finden. Auf die Anwesenheit von salpetriger Säure war zwar nicht untersucht worden, die ausgesprochene Methämoglobinbildung hat aber doch wohl die gleiche Ursache gehabt. Ein wesentlicher Unterschied liegt in dem Vorhandensein reichlicher Wismuthmengen in der Leber des zuerst beobachteten Falles, während bei unserem Falle die Leber frei von Wismuth war. Immerhin ist dieses Wismuth auch im Hoffmannschen Falle nicht als Ursache des eigentümlichen Krankheitsbildes anzusehen, wenigstens ist dem Pharmakologen keine Methämoglobinbildung durch Wismuth oder andere Schwermetalle bekannt. Es gibt zwar ein Bild der Wismuthvergiftung, das experimentell besonders von Hans Meyer und Steinfeld (Arch. f. exp. Path. u. Pharm. XX, 40. 1885) studiert worden ist, das in ganz ähnlicher Weise von Kocher und Petersen nach der externen Anwendung größerer Wismuthmengen beobachtet worden ist, aber dieses Krankheitsbid weicht vollständig von dem hier beobachteten ab. Diese subakute Wismuthvergiftung ähnelt in

allen ihren Symptomen und in ihrem Verlauf durchaus dem Bilde der Quecksilbervergiftung. Meist erst längere Zeit nach der Resorption des Metalls traten Nephritis und hämorrhagische Entzündungen der Schleimhäute auf, die sich besonders am Mund und am Darm äußerten und zum Tode führten. Sehr bald nach der Einführung größerer Mengen traten ferner nervöse Reizungs- und Lähmungserscheinungen auf. Es ist sehr bemerkenswert, daß diese Vergiftungserscheinungen nie nach stomachaler Einverleibung von Bismuth. subnitr. beobachtet wurden. Selbst wenn gleichzeitig die Intestinalschleimhaut durch Crotonöl zur Entzündung gebracht wurde (H. Meyer l. c.) wurde Wismuth hierbei nicht resorbiert. Ein lösliches Wismuthdoppelsalz führte allerdings unter diesen Bedingungen — und in großen Dosen auch ohne Beigabe von Crotonöl — die Vergiftung herbei.

Es ist sehr wohl denkbar, daß es in dem Hoffmannschen Falle zu ähnlichen Erscheinungen gekommen wäre, wenn das Kind länger am Leben geblieben wäre. Für die Resorption beträchtlicher Mengen Wismuth ist wohl, wie Hoffmann es angenommen hatte, die Wirkung der Wismuth lösenden Milchsäure der Buttermilch verantwortlich zu machen.

Die Möglichkeit einer Nitritvergiftung nach der Eingabe von Wismuthsubnitrat ist so bedeutungsvoll, daß uns eine experimentelle Bearbeitung der Frage am Platze schien. Mit Herrn Professor Heffters gütiger Unterstützung war ich in der Lage, im hiesigen pharmakologischen Institut einige Untersuchungen auszuführen.

Zunächst war die Frage zu beantworten, ob im Darmkanal die Möglichkeit einer Nitritbildung aus Bismuth. subnitr. nachgewiesen werden kann.

Das Bismuth subnitr. wird gewöhnlich als unlöslicher, für den Organismus völlig indifferenter Stoff betrachtet. Die Möglichkeit einer Lösung unter dem Einfluß saurer Körpersäfte ist allerdings schon früher betont worden, doch hat man trotz sehr häufiger interner Darreichung großer Dosen niemals klinische Erscheinungen beobachtet, die hierauf zurückzuführen gewesen wären.

Eine Aufschwemmung von Bismuth. subnitr. in destilliertem Wasser reagiert, wie auch die Pharm. Germ. angibt, auf Lackmus deutlich sauer. Im Filtrat läßt sich leicht mit Hilfe der Diphenylamin-Schwefelsäure-Reaktion Salpetersäure nachweisen. Auch nach oft wiederholtem Waschen des Wismuthsalzes gibt das Filtrat noch immer diese Reaktion in gleicher Stärke. Es handelt sich also nicht um beigemengte leichter lösliche Verunreinigungen. Danach lassen

sich in dem mit Bismuth. subnitr. in Berührung befindlichen Wasser sowohl H-Ionen, wie NO_3-Ionen nachweisen, d. h. es findet unter dem Einflusse des Wassers eine hydrolytische Spaltung des an sich unlöslichen Salzes statt. Jedenfalls ist damit die Möglichkeit erwiesen, daß auch ohne Mitwirkung saurer Flüssigkeiten Salpetersäure aus dem Wismutbnitrat abgespalten werden kann.

Aus bakteriologischen Untersuchungen, besonders denen von Maassen (Arbeiten a. d. Kais. Ges. Amt. XVIII, 1901) ist bekannt, wie leicht Nitrate durch Bakterien zu Nitriten reduziert werden können. Bei weitem die Mehrzahl aller 109 untersuchten Bakterienarten bildeten erhebliche Mengen von salpetriger Säure aus Salpeter; ein großer Teil dieser Bakterien hatte bei weiterer Einwirkung die Fähigkeit, die Reduktion bis zum Ammoniak durchzuführen. Die gebildete salpetrige Säure konnte dabei wieder verbraucht werden.

Wir suchten nun festzustellen, ob diese Bildung von salpetriger Säure sich ebenso regelmäßig aus Wismuthsubnitrat nachweisen ließ. Eine Anzahl von Reinkulturen des Bact. coli, die aus dem Darminhalt verschiedener Menschen herausgezüchtet waren, vermochten durchweg in Bouillon, der etwas Bismuth. subnitr. zugesetzt war, starke Nitritbildung zu erzeugen. Kontrollen, die mit der gleichen Bouillon ohne Wismuthsalz angesetzt waren, blieben nitritfrei. Um Bedingungen zu schaffen, die mehr den natürlichen Verhältnissen entsprächen, wurden wässerige Aufschwemmungen von Kot verschiedener Herkunft mit je einem gr. Bismuth. subnitr. versetzt und in geschlossenem Glase 24 Stunden bei 40° gehalten. Das Filtrat wurde auf Nitrite untersucht. Hier zeigten sich bemerkenswerte Unterschiede. Die mit Kinderfäces angesetzten Proben gaben nach dieser Zeit stets sehr starke Nitritreaktionen, während die mit dem Stuhlgang Erwachsener angesetzten Proben unregelmäßig und meist nur in geringer Menge salpetrige Säure enthielten. Der Ausfall der Reaktionen wurde je nach der Intensität der Farbe mit sehr stark †††, stark ††, schwach †, 0 bezeichnet. Bei dieser Art der Untersuchung ergaben 16 von 10 verschiedenen Kindern stammende an verschiedenen Tagen angesetzte Proben

15 mal die Reaktion †††
1 „ „ „ †

während bei 12 Proben von Erwachsenen nur

3 mal die Reaktion †† oder †††
4 „ „ „ †
5 „ „ „ 0 erhoben wurde.

Eine Abhängigkeit des verschiedenen Ausfalls bei den einzelnen Erwachsenen von der Nahrung ließ sich dabei — wenigstens in unseren Versuchen — nicht erweisen. Eine Anzahl der Personen bekam vorwiegend Milch, andere reichlich vegetabilische, wieder andere eine völlig gemischte Kost. Die Resultate stimmten aber bei den einzelnen Kategorien nicht überein. Die untersuchten Säuglinge hatten vorwiegend Milchnahrung, bekamen allerdings zum Teil auch Mehlsuppen, einzelne auch Brei oder Gemüse, einige Kinder erhielten vorwiegend Muttermilch. Ein Einfluß der Reaktion auf die Nitritbildung ließ sich ebensowenig nachweisen. Die Mehrzahl der Kot-Wismuthgemische reagierte zur Zeit der Prüfung schwach sauer, aber auch wenn die Proben beim Ansetzen leicht alkalisiert worden waren und noch nach 24 Stunden neutral oder schwach alkalisch reagierten, war der Befund in jedem Falle nicht anders als bei den entsprechenden nicht alkalisierten Proben.

Unsere Versuche hatten also erwiesen, daß bei der Berührung von Darminhalt mit Bismuth. subnitr. — wenigstens im Reagenzglase — eine ausgiebige Bildung von salpetriger Säure stattfinden kann, ferner, daß diese unter den obwaltenden Bedingungen im allgemeinen größer und viel regelmäßiger ist, wenn Säuglingskot statt des Kotes Erwachsener benutzt wird.

Es fragte sich, ob diese Nitritbildung auch im lebenden Organismus nachzuweisen war und ob es zu einer Resorption der gebildeten Nitritmengen kommen könne. Die Versuchstiere (Katzen und Kaninchen) wurden zunächst durch mehrtägige Milchfütterung frei von im Urin oder Stuhl nachweisbarer Salpeter- oder salpetriger Säure gemacht. Dann wurde ihnen eine bestimmte Menge Bismuth. subnitr., 3—5 g, in Milch aufgeschwemmt, mit der Schlundsonde eingegeben oder zum Trinken vorgesetzt.

Die Untersuchung des Urins nach der Wismuthfütterung ergab bei beiden Tierarten regelmäßig schon nach wenigen Stunden die Anwesenheit reichlicher Nitratmengen. Die Abspaltung von Salpetersäure aus dem Wismuthnitrat hatte also auch im Organismus stattgefunden, die Salpetersäure war resorbiert und wieder ausgeschieden worden. Die Ausscheidung war auch nach mehr als 24 Stunden noch nicht beendigt. Die Nitritreaktion fiel im Urin der Kaninchen stets völlig negativ aus, in einigen Katzenversuchen schwach positiv. Eine stärkere Nitritreaktion wurde bei dieser Versuchsanordnung nirgends beobachtet.

Nach den Untersuchungen von Röhmann (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. V) werden allerdings Nitrite im Organismus verändert, teils

zu Nitraten oxydiert, teils verschwinden sie auf bisher noch nicht bekannte Weise (Reduktion?). Es war also nicht auszuschließen, daß auch in den negativen Fällen salpetrige Säure gebildet und resorbiert war, daß sie aber rasch im Organismus wieder oxydiert oder zerstört worden war. Gleichwohl war zu untersuchen, ob unter anderen Bedingungen nicht doch der Nitritnachweis im Blut und Urin sich führen ließe.

Nach den Reagenzglasversuchen, die mit menschlichen Fäces angestellt waren, ließ sich vermuten, daß vielleicht bei der Berührung von Wismuthsubnitrat und Kinderkot auch im Darm starke Nitritmengen gebildet würden. Es wurden deshalb der mit der Sonde einzugebenben Mischung von Milch und 5 g Bismuth. subnitr. etwa 5 g Kinderfäces zugesetzt. Der sofort nach der Entleerung untersuchte Urin enthielt bei der Katze jetzt reichliche Mengen von Nitriten, ebenso auch von Nitraten. Der gleiche Versuch bei einem Kaninchen ergab kein Nitrit im Urin.

Es war denkbar, daß hier die Mitwirkung des Magensaftes vielleicht den Reduktionsprozeß beeinflußte oder daß die Kinderkotbakterien keine günstigen Vegetationsbedingungen im Pflanzenfresserdarm fanden. Wir brachten deshalb eine Mischung von Bismuth. subnitr. und mit Wasser verdünntem Kinderkot direkt in eine durch Laparotomie freigelegte 20 bis 40 cm lange Darmschlinge des Kaninchens. Die hervorgezogene Darmschlinge wurde durch Ausspressen mit den Fingern möglichst von ihrem natürlichen Inhalt befreit, dann an ihren Enden unterbunden, an einer kleinen Stelle eingeschnitten und nun mittelst einer Spritze oder eines Trichters mit der Aufschwemmung gefüllt. Die Einfüllungsöffnung wurde vernäht, die Schlinge versenkt und die Bauchdecken durch Etagennaht geschlossen. Bei dieser Versuchsanordnung war eine Mitwirkung anderer Bakterienarten als der der Kinderfäces stark eingeschränkt. Es war ferner durch die Abbindung eine dauernde Berührung der Kinderfäces mit dem Wismuthsubnitrat gewährleistet. Der Urin wurde möglichst sofort nach der Entleerung auf Salpeter- und salpetrige Säure untersucht; nach dem Tode des Tieres, der 24 bis 48 Stunden post operationem infolge Peritonitis eintrat, wurde das Blut und der Inhalt der abgebundenen Darmschlinge geprüft. Das Blut wurde zu diesem Zwecke durch Zusatz von 3 Teilen gesättigter Ammonsulfatlösnng enteiweißt, mit dem klaren farblosen Filtrat wurde die Nitrat- und die Nitritreaktion angestellt. Bei dem ersten Versuch wurden 2 g Wismuthnitrat mit 3 g Kinderkot in eine 20 cm lange Dünndarmschlinge eingebracht. Die

Untersuchung geschah unmittelbar post mortem, 24 Stunden nach der Operation. Das aus dem Herzen entnommene, noch flüssige Blut war frei von Salpeter- und salpetriger Säure. Der aus der Blase entnommene Urin enthielt Salpetersäure, aber keine salpetrige Säure, im Inhalt der abgebundenen Darmschlinge war in reichlicher Menge Salpeter- und salpetrige Säure nachzuweisen. Der Versuch ergab aber regelmäßig positive Resultate, auch im Urin und Blute, als die Wismuth- und Fäces-Menge vergrößert wurde. Einem Kaninchen wurden 8 g Wismuthsubnitrat und 10 g Kinderfäces in eine 40 cm lange Dünnndarmschlinge eingebracht. In dem einige Stunden danach entleerten Urin ließ sich neben Salpetersäure deutlich salpetrige Säure nachweisn. Das Tier starb nachts. Die am Morgen vorgenommene Untersuchung ergab im Urin reichliche Mengen von Nitrit, ebenso im Blutfiltrat neben Nitrat auch deutliche Nitritreaktion. Zur Methämoglobinbildung war es hier ebensowenig wie in den anderen Versuchen gekommen. Der Inhalt der abgebundenen Darmschlinge wies wieder reichliche Nitrit- und Nitratmengen nebeneinander auf.

In einem weiteren Versuche wurden 8 g Bismuth. subnitr. und 10 g Kinderfäces in eine 15 cm lange Dickdarmschlinge eines Kaninchens eingeführt. Einige Stunden danach zeigte der Urin starke Nitrit- und Nitratreaktionen. Die Nitritreaktion nahm im weiteren Verlauf noch zu. Dem lebenden Tiere wurde eine Blutprobe aus dem Ohr entnommen. Auch diese enthielt reichlich Nitrit, daneben auffallender Weise nur spärlich Nitrat. Methämoglobinbildung hatte auch hier nicht stattgefunden.

Um über die Bedeutung des Kinderkotes für die Nitritbildung näheren Aufschluß zu bekommen, wurde eine wässrige Aufschwemmung von 8 g Magister. Bismuthi direkt ohne Beimischung von Kinderkot in die mit Kaninchenfäces gefüllte Darmschlinge eingeführt. Der in den ersten Stunden nach der Operation entleerte Urin ergab starke Nitratreaktion, die späteren Proben nicht mehr; Nitrit ließ sich zu keiner Zeit im Urin nachweisen, ebenso war das Blut frei von Nitrat und Nitrit. Im Filtrat des Darmschlingeninhalts fiel die Nitratreaktion nur schwach, die Nitritreaktion deutlich aus.

Die Bildung und Resorption von Nitrit machte sich also bei der Katze mitunter schon nach Verabfolgung von einigen g Wismuthsubnitrat allein, in bedeutend stärkerem Maße nach Beigabe von Kinderfäces geltend; beim Kaninchen gelang der Nachweis der Resorption dagegen erst, als zugleich mit dem Bismuth. subnitr. Kinderfäces in eine abgeschlossene Darmschlinge eingebracht wurden.

Der abgeschlossene Darmschlingeninhalt enthielt allerdings auch dann salpetrige Säure, als Bismuth. subnitr. ohne Kinderfäces eingebracht worden war. Die Verschiedenheit der Bakterienflora bei Fleisch- und Pflanzenfressern darf wohl als Ursache des verschiedenen Ausfalls angesehen werden.

Unsere Reagenzglas- und Tierversuche beweisen also, daß es bei Einwirkung von Kinderfäces auf größere Mengen Bismuth. subnitr. zu einer erheblichen Bildung und Resorption von Nitrit kommt. Wenn auch die Menge nie groß genug war, um Methämoglobinbildung zu erzeugen, so ist doch sehr wohl anzunehmen, daß unter geeigneten Umständen bei Anwesenheit größerer Wismuthnitratmengen oder einer besonders intensiven Bakterieneinwirkung die Nitritproduktion noch größer ist und auf die Weise die Methämoglobinvergiftung herbeigeführt werden kann.

Wir suchten schätzungsweise diejenige Nitritmenge zu bestimmen, die — wenigstens im Reagenzglase — für ein gegebenes Blutquantum zur Bildung des Methämoglobins erforderlich ist. Zu je 1 ccm defibrinierten Kaninchenblutes wurde eine bestimmte Menge Kaliumnitritlösung hinzugefügt und das Gesamtvolumen mit Wasser auf 2 ccm. aufgefüllt. Die Mischung wurde in den Brütschrank gestellt und der Eintritt der charakteristischen Braunfärbung beobachtet. Mit dieser fiel zeitlich das Auftreten des deutlichen Methämoglobinstreifens im Spektrum zusammen. Benutzt wurde eine Nitritstammlösung, die 0,001 g KNO_2 in 1 ccm. enthielt.

Defibr. Blut	Wasser	Nitritlösung	Nitritmenge	Resultat
1 ccm	0,1	0,9	0,0009	positiv nach 6 Minuten
" "	0,2	0,8	0,0008	
" "	0,5	0,5	0,0005	positiv nach 10 ½ Minuten
" "	0,8	0,2	0,0002	negativ nach 1 Stunde
" "	0,9	0,1	0,0001	

0,0005 gr. KNO_2 lösen also in 1 ccm defibrinierten Kaninchenbluts die Methämoglobinbildung aus. Nimmt man die Blutmenge eines Kaninchens auf etwa 100 ccm an, so wären zu deren Umwandlung annähernd 0,05 g KNO_2 nötig.

Bei der großen Empfindlichkeit der Lungeschen Reaktion sind natürlich schon viel geringere Mengen im Blute nachweisbar.

Einige Versuche am Menschen sollten dartun, ob es bei der Anwendung der üblichen kleineren therapeutischen Dosen von

Magisterium Bismuthi zur Resorption von salpetriger Säure kommen kann. Nach Eingabe von 1 g Bismuth. subnitr. zeigte sich bei Erwachsenen im Urin schon nach wenigen Stunden eine deutliche Nitratreaktion. Von Nitrit blieb der Urin dauernd frei. Eine Anzahl Säuglinge erhielten dreimal pro die 0,1 g Bismuth. subnitr. Auch hier ergab der Harn regelmäßig Nitrat, aber im allgemeinen keine Nitritreaktion. Nur in einem Falle bei einem Kinde, das an leichter Cystitis litt, war auch die Nitritreaktion mehrmals positiv. Hier hat wohl eine erst in der Blase sich abspielende bakterielle Zersetzung die Reduktion des Nitrits bedingt. Es ist andererseits zu berücksichtigen, daß auch resorbiertes Nitrit im Organismus verändert wird, das Fehlen des Nitritnachweises im Urin also nicht ohne weiteres beweist, daß Nitrite überhaupt nicht aufgenommen sind.

Wenn kleinere Dosen von Bismuth. subnitr. auch für Säuglinge wohl unschädlich sind, so ist doch bei Anwendung der großen Dosen, wie sie für radiologische Zwecke nötig und üblich sind, die Gefahr einer Nitritvergiftung nach unseren Versuchen stets gegeben. Die Menge des gebildeten und zur Resorption gelangenden Nitrits schwankt wahrscheinlich bei den einzelnen Individuen nicht unerheblich. Darauf beruht es wohl, daß in der Mehrzahl der Fälle auch bei Säuglingen die Wismutheingießung zu radiologischen Zwecken ohne schlimme Folgen ausgeführt werden konnte. Welche Einflüsse hier maßgebend sind, ist noch nicht aufgeklärt. Wahrscheinlich ist in letzter Instanz die Verschiedenheit der Bakterienflora, vielleicht auch ein längeres Verweilen des Darminhalts im Darme anzuschuldigen. Man wird jedenfalls einem Mittel gegenüber, das nach unseren experimentellen Untersuchungen zum mindesten im Säuglingsdarm Gelegenheit zur reichlichen Nitritbildung geben kann und nach den beiden klinischen Erfahrungen leider auch bereits gegeben hat, die größte Vorsicht obwalten lassen müssen. Daß dieses Mittel auch für Erwachsene nicht immer gleichgültig ist, beweisen einige in Amerika beobachtete Fälle (Wordan, Sailer, Pancoast und Davis, University of Penna. Med. Bull., August 1906). Nach Verabfolgung von 2—4 Unzen (62—124 g) Bismuth. subnitr. zu Durchleuchtungszwecken stellten sich hier zum Teil recht schwere Vergiftungserscheinungen (Collaps, Cyanose, Dyspnoe, Erbrechen) ein, die eine außerordentliche Ähnlichkeit mit den von uns beobachteten Fällen darboten. Dieselben sind allerdings sämtlich glücklich verlaufen. Auch in jenen Fällen wurde schon die Vermutung geäußert, daß es sich um eine Nitritvergiftung handeln könne, der Nachweis einer solchen wurde allerdings nicht erbracht.

— Rautenberg (Berl. Klin. Wochenschr. 1906, No. 43) beschreibt ferner einen Fall, in dem nach rectaler Eingießung einer Aufschwemmung von 50 g Bismuth. subnitr. in 400 ccm Sesamöl zur Radiographie eine schwere Methämoglobinämie eingetreten war. Er bezieht diese auf eine Wirkung des Sesamöls oder einer dem Oele beigemengten Verunreinigung. Er hat bereits früher nach Anwendung von Sesamöl eine Reihe ähnlicher leichterer, allerdings ohne Methämoglobinämie verlaufener, Vergiftungen beobachtet. Leider ist nicht angegeben, ob auch hier gleichzeitig Bismuth. subnitr. eingebracht worden war. Es liegt sehr nahe, den obigen Fall nicht als Sesamwirkung, sondern als Nitritvergiftung nach Anwendung von Magistr. Bismuthi aufzufassen.

Es wäre vielleicht zweckmäßig, ein Mittel, das zu so unangenehmen Zwischenfällen — wenn auch nur ausnahmsweise — führen kann, durch ein anderes ungefährlicheres zu ersetzen. Herr Professor Heffter machte den Vorschlag, sich des Wismuthhydroxyds zu bedienen. Eine Nitritbildung erscheint dann ausgeschlossen. Die Möglichkeit einer Wismuthresorption wird auch hier nicht von der Hand zu weisen sein, jedoch ist kaum zu befürchten, daß hierdurch Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden, solange man die Menge nicht allzuhoch wählt.

Die Untersuchungen führten also zu folgenden Ergebnissen:

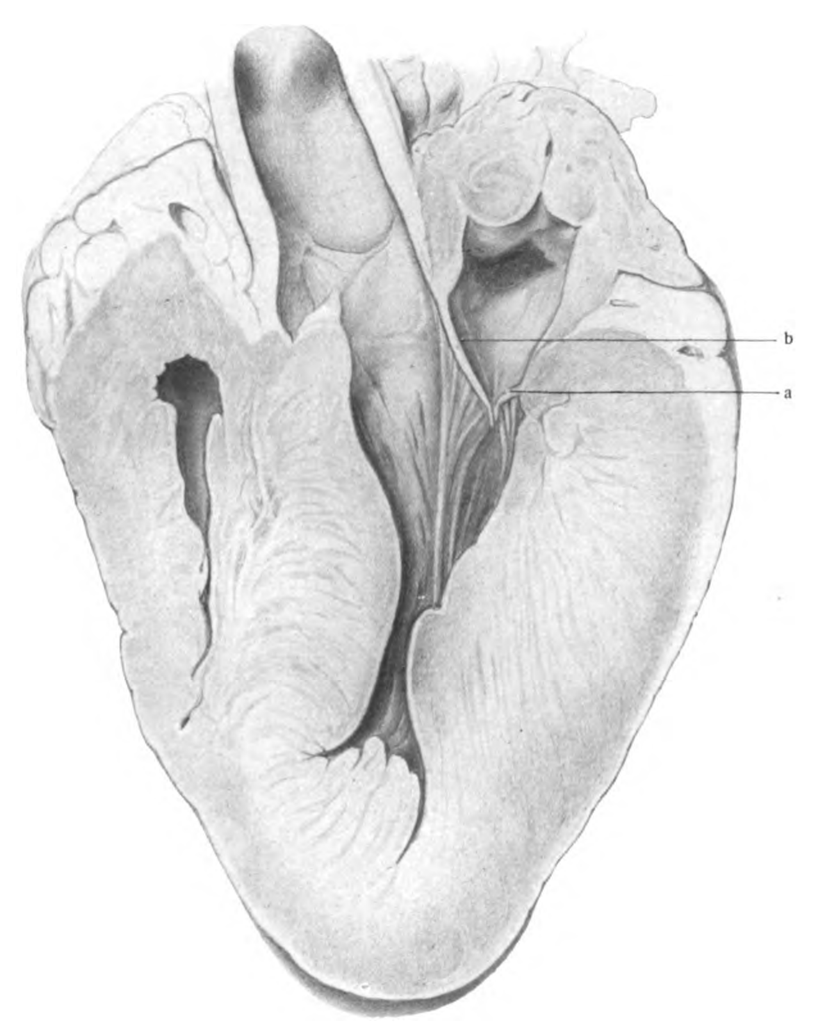
1) Bei der internen Darreichung größerer Mengen von Bismuth. subnitr. können bei Menschen durch die Bildung und Resorption von salpetriger Säure Vergiftungen hervorgerufen werden, die unter dem Bilde der Methämoglobinämie verlaufen.
2) Die Bildung von salpetriger Säure aus Bism. subnitr. durch bakterielle Einwirkung läßt sich im Reagenzglase durch Zusatz von Bakterienreinkulturen oder von Fäcesaufschwemmungen leicht nachweisen.
3) Bei Einwirkung von Kinderfäces findet im allgemeinen eine besonders starke Nitritbildung statt.
4) Die Bildung und Resorption von Nitriten aus Bismuth. subnitr. läßt sich auch im Tierversuch nachweisen.
   a) Bei Katzen findet sich mitunter schon nach Verfütterung von Bismuth. subnitr. allein salpetrige Säure im Urin und Blut, in stärkerem Maße nach Beigabe von Kinderfäces.
   b) Bei Kaninchen ließ sich die Nitritresorption erst nach Einbringung von Magister. Bismuthi und Kinderfäces in eine abgebundene Darmschlinge nachweisen.

Berichtigung.

Band 57 S. 273 Zeile 10 v. o.: Statt „zweiten“ lies „Zwischenzeit“.
„ „ „ „ Zeile 15 v. o.: Statt „auf“ lies „für“.
„ „ „ 274 Tabelle II letzte Zeile Stab 2: Statt 0,1337“ lies „1,1337“.
„ „ „ 278 Zeile 16/17 v. o: Statt „Guajakolverbindung“ lies „Guajakol-verbindung“.
„ „ „ „ Zeile 22 v. o.: Statt „definierter“ lies „definierten“.

L Spiegel.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



Natürliche Grösse.

Magnus-Alsleben. Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig. Richard Hahn (H. Otto), Leipzig.

Tafel II.

W. Vogel in Leipzig.

Tafel III.

Kr Verlag

57. Band. 1. u. 2. Heft.

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

Siebenundfünfzigsten Bandes Erstes und Zweites Heft.

(Mit 1 Abbildung, 41 Curven und 1 Tafel.)



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1907.

Ausgegeben am 26. Juni 1907.




Digitized by Google

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in **zwanglosen** Heften, von denen 6 Einen Band bilden.

Preis eines Bandes 16 Mark 50 Pfg.

Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen und Postanstalten angenommen.

Die Herren Mitarbeiter werden gebeten, die gewünschte Anzahl von **Sonderabzügen** ihrer Beiträge **auf dem Manuskript** zu bemerken und die zu ihren Arbeiten gehörigen **Abbildungen** in das Manuskript weder einzukleben noch einzuzeichnen, sondern auf **besondere** Blätter gezeichnet dem Manuskripte beizulegen.

Beilage von **Julius Springer** in Berlin.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Baden-Baden.
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.

57. Band. 3. u. 4. Heft.

ARCHIV
FÜR
EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE
UND
PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN
PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG
IN BADEN-BADEN.

UND

Dr. O. SCHMIEDEBERG
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
IN STRASSBURG I. E.

Siebenundfünfzigsten Bandes Drittes und Viertes Heft.

(Mit 4 Abbildungen und 5 Curven.)



LEIPZIG,
VERLAG VON F.C.W. VOGEL.
1907.

Ausgegeben 29. August 1907.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 Einen Band bilden.

Preis eines Bandes 16 Mark 50 Pfg.

Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen und Postanstalten angenommen.

Die Herren Mitarbeiter werden gebeten, die gewünschte Anzahl von **Sonderabzügen** ihrer Beiträge **auf dem Manuskript** zu bemerken und die zu ihren Arbeiten gehörigen **Abbildungen** in das Manuskript weder einzukleben noch einzuzeichnen, sondern auf **besondere** Blätter gezeichnet dem Manuskripte beizulegen.

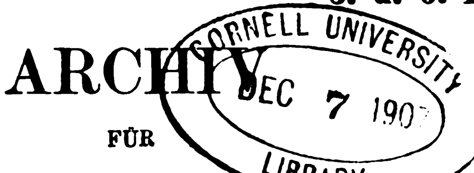
Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Baden-Baden.

Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.



57. Band. 5. u. 6. Heft.





ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. O. BOLLINGER IN MÜNCHEN, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN DRESDEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. M. JAFFÉ IN KÖNIGSBERG, PROF. E. KLEBS IN BERLIN, PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN KÖNIGSBERG, PROF. HANS MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN KIEL, PROF. F. v. RECKLINGHAUSEN IN STRASSBURG, PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIRT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN. — PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Siebenundfünfzigsten Bandes Fünftes und Sechstes Heft.

(Mit 3 Abbildungen und 3 Curven und Tafel II. III.)



LEIPZIG,
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1907.

Ausgegeben 21. November 1907.

INHALT.

Wir halten es für richtig, dass auch in diesem Archive für die naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter die Rechtschreibung Anwendung finde, welche von dem Vereine Deutscher Ingenieure vorgeschlagen ist, und wir bitten die Herren Mitarbeiter sich in für uns bestimmten M. S. dieser Rechtschreibung bedienen zn wollen. Das Genauere über sie findet sich in: „Rechtschreibung der naturwissenschaftlichen und technischen Fremdwörter“ von Hubert Jansen, Langenscheidt'sche Verlagsbuchhandlung, Berlin-Schöneberg 1907.

Baden-Baden, 8. Oktober 1907.

Die Redaktion des Archivs für experimentelle Pathologie u. Phamokologie.

Beilage von **Julius Springer** in Berlin.

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. B. Naunyn in Baden-Baden.
Druck von J. B. Hirschfeld in Leipzig.